材料科学与技术丛书

（第14卷）

医用与口腔材料

科学出版社

材料科学与技术丛书(第 14 卷)

R.W.卡恩　P.哈森　E.J.克雷默　主编

医用与口腔材料

〔英〕D.F.威廉姆斯　主编

朱鹤孙　等译

科学出版社

1999



图字:01-97-1626

图书在版编目(CIP)数据

医用与口腔材料 〔英〕 D. F. 威廉姆斯 主编，朱鹤孙等译. -北京：科学出版社，1999.5
(材料科学与技术丛书：第14卷)
书名原文：Medical and Dental Materials
ISBN 7-03-007031-3

Ⅰ. 医… Ⅱ. ①威… ②朱… Ⅲ. 口腔材料 Ⅳ. R783.1

中国版本图书馆CIP数据核字（98）第28574号

科学出版社 出版
北京东黄城根北街16号
邮政编码:100717

中国科学院印刷厂 印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1999年5月第 一 版 开本:787×1092 1/16
1999年5月第一次印刷 印张:27
印数:1—2 500 字数:610 000

定价:60.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈新欣〉)

《材料科学与技术》丛书
中文版编委会

总 译 序

20 世纪 80 年代末，英国剑桥大学的 R. W. 卡恩教授、德国哥丁根大学的 P. 哈森教授和美国康乃尔大学的 E. J. 克雷默教授共同主编了《材料科学与技术》(Materials Science and Technology) 丛书。该丛书是自美国麻省理工学院于 80 年代中期编写的《材料科学与工程百科全书》(Encyclopedia of Materials Science and Engineering) 问世以来的又一部有关材料科学和技术方面的巨著。该丛书全面系统地论述了材料的形成机理、生产工艺及国际公认的科研成果，既深刻阐述了有关的基础理论，具有很高的学术水平，又密切结合生产实际，实用价值较强。

该丛书共 19 卷 (23 分册)，分三大部分：第 1～6 卷主要阐述材料科学的基础理论；第 7～14 卷重点介绍材料的基本性能及实际应用；第 15～19 卷则着重论述材料的最新加工方法和工艺。

该丛书覆盖了现代材料科学的各个领域，系统而深入地对材料科学和技术的各个方面进行了精辟的论述，并附以大量图表加以说明，使其内容更加全面、翔实，论述也比较严谨、简洁。

有 400 余名国际知名学者、相关领域的学术带头人主持或参加了该丛书的撰写工作，从而使该丛书具有很高的权威性和知名度。

该丛书各卷都附有大量参考文献，从而为科技工作者进一步深入探讨提供了便利。

随着我国科学技术的飞速发展，我国从事与材料有关研究的科技人员约占全部科技人员的 1/3，国内现有的有关材料科学方面的著作远远满足不了广大科技人员的需求。因此，把该丛书译成中文出版，不但适应我国国情，可以满足广大科技人员的需要，而且必将促进我国材料科学技术的发展。

基于此，几年前我们就倡议购买该丛书的版权。科学出版社与德国 VCH 出版社经过谈判，于 1996 年 10 月达成协议，该丛书的中文版由科学出版社独家出版。

为使该丛书中文版尽快与广大读者见面，我们成立了以师昌绪、柯俊、R. W. 卡恩为主编，各分卷主编为编委的中文版编委会。为保证翻译质量，各卷均由国内在本领域学术造诣较深的教授或研究员主持有关内容的翻译与审核工作。

本丛书的出版与中国科学院郭传杰研究员的帮助和支持是分不开的，他作为长期从事材料科学研究的学者，十分理解出版本丛书的重大意义，购买本

丛书版权的经费问题就是在他的大力协助下解决的，特此对他表示感谢。另外，本丛书中文版的翻译稿酬由各卷主编自筹，或出自有关课题组和单位，我们对他们给予的支持和帮助表示衷心的谢意。

我们还要感谢中国科学院外籍院士、英国皇家学会会员R.W. 卡恩教授，他以对中国人民的诚挚友谊和对我国材料科学发展的深切关怀，为达成版权协议做出了很大努力。

材料是国民经济发展、国力增强的重要基础，它关系着民族复兴的大业。最近几年，我国传统材料的技术改造，以及新型材料的研究正在蓬勃展开。为适应这一形势，国内科技界尽管编著出版了不少材料科学技术方面的丛书、工具书等，有的已具有较高水平，但由于这一领域的广泛性和迅速发展，这些努力还是不能满足科技工作者进一步提高的迫切要求，以及我国生产和研究工作的需要。他山之石，可以攻玉。在我国造诣较深的学者的共同努力下，众煦漂山，集腋成裘，将这套代表当代科技发展水平的大型丛书译成中文。我们相信，本丛书的出版，必将得到我国广大材料科技工作者的热烈欢迎。

为了使本丛书尽快问世，原著插图中的英文说明一律未译，各卷索引仍引用原著的页码，这些页码大致标注在与译文相应的位置上，以备核查。

由于本丛书内容丰富，涉及多门学科，加之受时间所限，故译文中难免存在疏漏及不足之处，请读者指正。

师昌绪
柯　俊
1998年3月于北京

译　者　序

本卷系《材料科学与技术》丛书中第14卷《医用与口腔材料》。全书涉及人体生理系统中器官、组织的治疗、修复或替换用材料以及增进或改善其功能的医疗装置所用的材料等。全书共分13章，内容广泛，基本上反映了当代生物医用材料的全貌和最新成就，此卷的出版将有助于我国科技工作者了解国际动态，加速推动中国生物医用材料的研究、开发和产业化进程。

本书由中国生物材料委员会朱鹤孙、俞耀庭等组织翻译和审定。由于本书内容涉及诸多学科领域，加之译校者水平所限，错误和不当之处在所难免，敬请批评指正。

丛书序

材料是多种多样的，如金属、陶瓷、电子材料、塑料和复合材料，它们在制备和使用过程中的许多概念、现象和转变都惊人地相似。诸如相变机理、缺陷行为、平衡热力学、扩散、流动和断裂机理、界面的精细结构与行为、晶体和玻璃的结构以及它们之间的关系、不同类型材料中的电子的迁移与禁锢、原子聚集体的统计力学或磁自旋等的概念，不仅用来说明最早研究过的单个材料的行为，而且也用来说明初看起来毫不相干的其它材料的行为。

正是由于各材料之间相互有机联系而诞生的材料科学，现在已成为一门独立的学科以及各组成学科的聚集体。这本新的丛书就是企图阐明这一新学科的现状，定义它的性质和范围，以及对它的主要组成论题提供一个综合的概述。

材料技术（有时称材料工程）更注重实际。材料技术与材料科学相互补充，主要论及材料的工艺。目前，它已变成一门极复杂的技艺，特别是对新的学科诸如半导体、聚合物和先进陶瓷（事实上对古老的材料）也是如此。于是读者会发现，现代钢铁的冶炼与工艺已远超越古老的经验操作了。

当然，其它的书籍中也会论及这些题目，它们往往来自百科全书、年报、专题文章和期刊的个别评论之中。这些内容主要是供专家（或想成为专家的人）阅读。我们的目的并非是贬低同行们在材料科学与技术方面的这些资料，而是想创立自己的丛书，以便放在手边经常参考或系统阅读；同时我们尽力加快出版，以保证先出的几卷与后出的几卷在时效方面有所衔接。个别的章节是较之百科全书和综述文章讨论得更为详细，而较之专题文章为简略。

本丛书直接面向的广大读者，不仅包括材料科学工作者和工程师，而且也针对活跃在其它学科诸如固体物理、固体化学、冶金学、建筑工程、电气工程和电子学、能源技术、聚合物科学与工程的人们。

本丛书的分类主要基于材料的类型和工艺模式，有些卷着眼于应用（核材料、生物材料），有些卷则偏重于性能（相变、表征、塑性变形和断裂）。有些题材的不同方面有时会被安排在两卷或多卷中，而有些题材则集中于一专卷内（如有关腐蚀的论述就是编在第7卷的一章中，有关粘结的论述则是编在第12卷的一章中）。编者们特别注意到卷内与卷间的相互引证。作为一个整体，本丛书完成时将刊出一卷累积的索引，以便查阅。

我们非常感谢VCH出版社的编辑和生产人员，他们为收集资料并最后出

书，对这样繁重的任务作出了大量而又高效的贡献。对编辑方的 Peter Gregory 博士和 Deborah Hollis 博士、生产方的 Hans-Jochen Schmitt 经济学工程师表示我们的特别谢意。我们亦感谢 VCH 出版社的经理们对我们的信任和坚定的支持。

R. W. 卡恩 (Cambridge)

P. 哈森 (Göttingen)

E. J. 克雷默 (Ithaca)

1991 年 4 月

前　言

金属、合金、陶瓷、复合材料、热塑性塑料和许多其它材料在制作那些有关我们生命的人体器官和装置中正在起着非常重要的作用。因此，把材料科学作为一系列现代技术（核工程、宇航工程及半导体和超导体工程）的中心就成为这套丛书的主导思想。

这些材料的应用及其有关工业是极其重要的。但是，在当今社会上还没有比那些在外科手术中应用在人体内部的合成材料和人造材料那样更明确地、更具有说服力地体现出材料科学的关键作用。

舆论工具总是热衷于把材料科学在再创人的生命（如安假肢和人工器官等）中所起到的作用说得神乎其神。这一点在一些有关仿生人和超人的故事中就有所体现。然而，我们切勿对我们在这方面所取得的成功忘乎所以。相反，我们要注意留有余地，谨慎从事。诚然，在生物材料和植入装置方面所获得的成就很值得一提。我们可以毫不夸张地说，这类材料的使用结果是非常令人满意的。它挽救了成千上万人的生命，也有助于人类寿命的延长。事实上，在有些情况下，这类材料与普通的标准材料很相似，有的还是从后者衍生出来的。例如，不锈钢、丙烯酸树脂等，它们现在都在医学、牙科学方面广泛地应用着。有些材料是专门为这些应用设计的。更确切地说，是为了适应这些应用而作了某些结构上的必要改变。

不论这些材料的由来，也不管它们的性质，它们在涉及材料科学和技术的综合性工作中总是占有特殊的地位。在本卷中，我们收集了一些涉及以这些材料在医学上和牙科学上为主要议题的稿件。我们完全可以根据在人体内的应用把这些材料分门别类，譬如把它们分为合金、合成橡胶、复合材料等加以讨论。但是，这样做就不能把注意力集中于有关它们在临床应用中的概念和细节了。因此，各章节主要是依据那些利用生物材料的各种临床实践而编写的。作者收集了有关矫形、上颌骨手术、心血管手术、牙科、眼科、神经外科手术、药物释放等领域的来稿。因此本书分为下列主要临床实践，诸如关节置换（第2章）、人造动脉和心瓣（第3章）、口腔修复和其它植入材料（第6章，第7章和第13章）中所使用的材料的性能要求和使用效果。在眼科学中讨论了接触镜和人工晶状体（第12章）。再加上皮肤和神经再生材料（第5章）、植入传感器和电子装置（第9章和第10章）、医用和牙科粘合剂（第8章）、药物释放系统（第11章）和人工器官（第4章）等材料的内容，临床议题就完善了。唯一的例外就是第1章，这一章旨在介绍这些装置所选用材料的基本原

则。读者不难发现有许多材料可以在不止一个领域里得到应用。把这些材料在跨领域中的应用和从中取得的经验综合起来其实也是本卷的目的之一。

对这些材料的许多性能要求与其它工业部门所要求的没有什么不同。具备适当的机械性能和抗腐性、抗降解的性能毕竟都是一些普遍的要求，其它的特殊性能，尤其是那些在作人体手术时有影响的，当然就不能忽视，必须要严格要求。本卷的各章论述了医学上和牙科学上所用的生物材料的一般结构和性能之间的关系，也讨论了它们与临床应用之间的关系。作者对这些独特的生物性能以及材料与生物环境之间的密切关系也给予了详细的叙述。

由于这一套丛书主要是供材料科学家使用，因此本卷内有许多生物学和医学上的术语对一般读者来说可能不是一下子就能辨认出来的。在适当的和可能的情况下，每当这些术语出现时，作者尽量加以说明。为了完整起见，本书还附有有关生物学及医学术语的汇编，供读者对一些比较一般的医学术语的定义进行查考。

D. F. 威廉姆斯

Liverpool，1991 年 10 月

生物学及医学术语词汇

词汇分为六方面:解剖结构、细胞、组织和体液、疾病、治疗及组织活性

解剖结构(Anatomical Structures)

心房(Atrium)	一个室或腔,如心脏两侧的心房
耳蜗(Cochlea)	一种小的壳状结构,特指组成内耳的部分
头(部)的,头侧的(Cephalic)	属于头的
髁(Condyle)	骨两端的圆形突出物
背部的,背面的(Dorsal)	属于背面的,如脊柱
腺(Gland)	一种具有分泌功能的结构
腹膜腔/腹膜(Peritoneal cavity/peritoneum)	腹部的腔和它的膜连接
颞下颌关节(Temporo-mandibular joint,TMJ)	下颚骨和颞骨之间的连接
胸,胸廓(Thorax)	
大静脉,腔静脉(Vena cava)	腹部和胸部的静脉
室(Ventricle)	小腔,包括脑室和心室

细胞和细胞结构(Cells and Cell Structures)

嗜碱细胞(Basophil)	碱性染料染色的白细胞
软骨细胞(Chondrocyte)	软骨的细胞
染色质(Chromatin)	细胞核中着色深的结构
克隆(Clone)	来源于单个细胞并与之相同的细胞群体
细胞质(Cytoplasm)	细胞膜和细胞核之间的部分
内质网(Endoplasmic)	胞质中由管或泡组成的网状结构
嗜曙红细胞(Eosinophil)	易被曙红染色的白细胞
红细胞(Erythrocyte)	红血细胞
成纤维细胞(Fibroblast)	连接组织的细胞,负责细胞外基质尤其是胶原蛋白纤维的合成
血细胞比容(Hematocrit)	血细胞占全血的体积比
白细胞(Leukocyte)	白细胞的通称
淋巴细胞(Lymphocyte)	白细胞的一种,细胞质中无颗粒,在抗传染病的免疫中起重要作用
胞溶(作用)(Lysis)	细胞的损坏
溶酶体(Lysosome)	细胞中贮存和合成消化酶的细胞器或结构
巨噬细胞(Macrophage)	组织内具有强吞噬作用的炎症细胞
线粒体(Mitochondria)	细胞中负责代谢和能量转化的线状结构

单核细胞(Monocyte)	最大的白细胞,具有吞噬能力
嗜中性细胞(Neutrophic)	中性染色的白细胞,占白细胞总数的75%,为多形核淋巴细胞,在炎症早期占优势
核(Nucleus)	细胞中控制蛋白质合成的部分
成骨细胞(Osteoblasts)	负责产生新骨的骨细胞
破骨细胞(Osteoclasts)	负责吸收骨的骨细胞
质膜(Plasma membrane)	细胞外层结构或细胞表面,由脂类和蛋白质组成
血小板(Platelet)	最小的血细胞,在凝血时尤其是聚集和活化过程中起关键作用

组织和体液(Tissue and Fluids)

脂肪组织(Adipose tissue)	皮下和体腔内的脂肪组织
骨(Bone)	构成骨的矿质化组织,包括皮质骨(致密而高度结构化的组织,构成长骨的骨干)和松质骨(海绵状的较疏松的骨头,位于脊椎和腭骨的长骨末端)
软骨(Cartilage)	在关节的骨表面的管状非矿质化组织,由包埋于凝胶状基质内的胶原纤维组成,可减小关节的摩擦
脑脊液(Cerebro spinal fluid)	大脑和脊髓周围的液体
真皮(Dermis)	皮肤的里层
内皮(Endothelium)	血管内壁的细胞连接
表皮(Epidermis)	皮肤的外表面层
上皮(Epithelium)	覆盖身体内腔和其它结构的组织,它作为一种屏障尤为重要
淋巴(Lymph)	存在于淋巴系统内的澄清液体,在组成上与血浆近似
淋巴系统(Lymphatic system)	是一个具有特殊组成的循环系统,该系统与静脉回流系统平行,分布在身体外周区,淋巴系统在维持内环境机制方面起着关键作用
淋巴结(Lymph nodes)	在淋巴系统中滤除颗粒(外源物质和细胞碎片)和产生细胞(如淋巴细胞和单核细胞)的组织结构簇
血浆(Plasma)	血液中的液相
蛋白质(Proteins)	由氨基酸通过肽键连接而成的化合物,负责运输过程(血清蛋白、血红蛋白)、防御系统(抗体、免疫球蛋白、补体)、反应催

化(酶)和化学信号分子

血清(Serum)	血液中已除去凝固蛋白质的液相
括约肌(Sphincter)	环状的肌肉
滑液(Synovial fluid)	关节处的润滑液

疾病(Diseases)

动脉瘤(Aneurysm)	动脉壁的袋状隆起
关节炎(Arthritis)	关节的炎症,通常既指骨关节炎(包括软骨或骨头的)损伤,又指风湿性关节炎(一种自身免疫性疾病,伴有严重肿胀和疼痛)
(动脉)粥样硬化(Atherosclerosis)	动脉壁的硬化或增厚,是由血液中各种物质沉积造成的
龋齿(Caries)	指主要由细菌造成的牙物质损坏
白内障(Cataracts)	眼睛中晶状体的浑浊,可导致视力模糊直至失明
脑积水(Hydrocephalus)	大脑中脑脊液的滞留
增生(Hyperplasia)	组织的过度生长
低血压(Hypotension)	血压变小
失禁(Incontinence)	体液流出的失控,尤指不能控制尿液从膀胱中流出
局部缺血(Ischemia)	某一部位血液供应的暂时缺乏
截瘫(Paraplegia)	身体下部的瘫痪
牙周病(Periodontal disease)	牙周组织尤指牙周膜的损伤
脊柱裂(Spina bifida)	脊柱不能闭合的先天性异常

治疗(Treatments)

动静脉分流(A-V shunt)	血管系统动静脉之间的连接
血管成形术(Angioplasty)	用于了解和治疗血管(疾病)的轻微的血管内侵入技术
体外循环(Extracorporeal circulation)	临时将血液导入体外循环系统(例如氧发生器)的治疗方法
移植物(Graft)	从供体部位移植到受体部位使之得以重建的一块活组织或一群活细胞。如骨移植物或皮肤移植物 注:自身移植物是指供受体为同一个体的移植物,如从身体某部分移到另一部分的皮肤移植物;种内移植物是指供受体为同种间不同个体的移植物;种间移植物是指

	供受体为不同种个体的移植物
血液透析(Hemodialysis)	用透析法(尤指通过人工肾装置)纯化血液的过程
颌面外科(Maxillofacial surgery)	指脸的下部主要包括颌和颚区域的外科
颌面矫形外科(Orthognathic surgery)	旨在改变脸部骨骼外形和形态的外科
氧发生器(Oxygenator)	一种向身体血液中供氧的装置,包括体外循环和血液在氧透膜上的弥散
起搏器(Pacemaker)	一种可植入体内用以调节心脏电活动的装置

组织活性(Tissue Activity)

抗体(Antibody)	组织中产生的用于应答及防御像毒素、病毒、细菌等有害物质的蛋白质(特指免疫球蛋白)
抗凝血剂(Anticoagulant)	能够阻止血液凝结的物质
抗原(Antigen)	促使抗体产生的有害物
趋化性(Chemotaxis)	细胞受到环境中某些物质的影响而进行定向运动的过程
血栓(Embolus)	血液中不正常流动的颗粒,特指游动血块、气泡或脂肪球状物
酶(Enzyme)	是一种在生化反应中起催化剂作用的蛋白质
纤维蛋白溶解(纤溶)(Fibrinolysis)	血块在血管系统内溶解的过程,这是一种自然现象,但是可以通过药物治疗得以促进
肉芽肿,肉芽瘤(Granuloma)	慢性炎症组织的区域
溶血作用(Hemolysis)	红细胞快速死亡
稳态,体内平衡(Homeostasis)	身体组成成分的一致性得以维持的过程
激素(Hormone)	由内分泌腺分泌的物质
炎症(Inflammation)	由紊乱引起的涉及细胞和体液两方面活性的组织防御机制
吞噬作用(Phagocytosis)	通过细胞的吞噬和消化除去组织碎片的过程
胞饮作用(Pinocytosis)	组织的可溶物经主动扩散透过细胞膜进入细胞的过程
前列腺素(Prostaglandins)	由细胞释放的能调节细胞活性的功能物质

目　　录

前　言

生物学及医学术语词汇

1　生物功能性与生物相容性 …………………………………………（1）

2　骨和关节置换材料 …………………………………………（22）

3　心血管系统材料 …………………………………………（93）

4　生物材料和人工器官 …………………………………………（111）

5　皮肤与神经再生材料和细胞外基质的生物活性类似物 ……………（149）

6　牙科充填修复材料 …………………………………………（174）

7　口腔和颌面外科材料 …………………………………………（221）

8　医用和牙科粘合剂 …………………………………………（241）

9　植人传感器用高分子包封材料的选择、性能和粘合 ……………（257）

10　可植入电极和电子装置用材料 …………………………………………（292）

11　药物释放材料 …………………………………………（314）

12　眼科材料 …………………………………………（349）

13　固定和可摘的牙科修复用材料 …………………………………………（359）

索引 …………………………………………（381）

1 生物功能性与生物相容性

David F. Williams

Institute of Medical and Dental Bioengineering, University of Liverpool, Liverpool, U. K.

（杨宗剑 翁 杰 译 俞耀庭 校）

目 录

1.1 引言 …… 2
1.2 生物功能性 …… 2
1.2.1 生物材料的用途 …… 2
1.2.2 功能要求 …… 4
1.2.3 根据生物功能性进行材料优选 …… 6
1.2.4 功能的实现 …… 6
1.3 生物相容性 …… 9
1.3.1 生物相容性的原理和内容 …… 10
1.3.2 材料的降解 …… 10
1.3.2.1 腐蚀性环境 …… 10
1.3.2.2 金属的腐蚀 …… 10
1.3.2.3 聚合物的水解 …… 11
1.3.2.4 聚合物的生物降解 …… 12
1.3.3 宿主反应 …… 12
1.3.3.1 界面反应 …… 13
1.3.3.2 局部的宿主反应 …… 14
1.3.3.3 远端和全身的影响 …… 17
1.3.4 生物相容性的影响因素 …… 18
1.3.5 生物相容性的控制 …… 18
1.4 小结 …… 19
1.5 参考文献 …… 20

符号与缩语表

CAD	计算机辅助设计
CAM	计算机辅助加工
CSF	脑脊髓液
IL	白细胞介素
IUD	子宫内装置
PTFE	聚四氟乙烯
UTS	极限拉伸强度

1.1 引　　言

人工髋关节是20年前在英国发展起来的，目前已经在全世界范围内普遍使用，每年应用于几十万病人，是最成功的手术措施之一。然而，它的巨大成功也掩盖了相关问题的复杂性。其它应用人工构造替换身体某部分或用可植入器械恢复组织功能的尝试并不总是如此成功，这种复杂性仅仅是因为太明显了而被忽视。通向成功的道路上有许多挫折和失败，需要多次尝试之后才能取得完全成功。

有困难并不奇怪，进化过程使构成人体的组织和器官具有非常高的效率，要想用人造的材料和装置完全取代其功能是不太可能的。就目前多数的牙科和眼科可植入材料以及体外装置而言，对组织进行结构上的替代或补偿最多只能实现简单的机械或物理功能，通常这只能弥补组织中出现的单一功能缺陷。如关节假体把负载从一个骨传递给另一个骨，人工晶状体把光传人眼睛，人工动脉起血液导管的作用。在这些实例中都没有赋予较复杂的生物学功能。一方面，植入体和体外器械的功能性是比较容易确定和实现的。而另一方面，其中缺少任何生物因素常会大大限制器械与身体的完全而有效的结合，并可能导致材料和组织的不相容。

从以上非常简单的分析我们可以得出这样的结论：医用及口腔材料的性能是由两类特性控制的，一类决定了器械完成近似的和特殊的功能的能力，另一类决定了材料与身体间的相容性。生物功能性和生物相容性这两个词用来表示这两类特性。在非常粗略的陈述中，它们可以完全分开来考虑。但在实际中，随着应用的发展，它们之间的联系越来越密切。实际上，生物功能性可以被认为是指那些使器械完成某种功能的一系列性能，而生物相容性则是指器械有效地和长期地在体内或体表持续行使这种功能的能力。在本章中我们将讨论影响生物功能性和生物相容性的最重要的问题，它们将决定医用及口腔材料的优选标准。

1.2　生物功能性

为了解生物功能性，有必要首先讲述一下使用医用及口腔材料的原因和器械必备的功能。

• p.4 •

1.2.1　生物材料的用途

很难明确地解释使用生物材料的原因，因为它们的用途是千差万别的。但它们的基本情况是相同的，即通过包括使用生物材料在内的过程以确保治疗。这些材料可以全部植入体内，也可以穿透上皮表面（如皮肤）部分植入体内而部分露在体外，也可以放在体内的空腔中但不进人皮下（如假牙、子宫内置物或接触镜等），还可以放在体外而通过某种方式作用于体内组织，如与血管系统相连的体外装置。

1）为原著页码，仅供参考。—— 译者注

需要这些治疗的基本情况可以分成以下几类：

(a)先天性缺损造成的功能缺陷

在心脏中，像在两个心腔之间的肌壁上有个洞这样的明显会给循环系统造成危害的缺损可以用织物修补。很多婴儿出生时就有脊柱裂和相关的脑积水缺陷，阻碍了脑脊液从脑室流动到脊髓，造成致命的颅压迅速升高。一种植入式导管可以放入脑内，把脑脊液引流到心房或腹腔等身体的其它部分(Hockley 等，1982)。

(b) 生长发育过程中形成的缺损造成的功能缺陷

在生长发育过程中，会出现一些反常，特别是与骨骼有关的反常。例如，脊柱可能会发生不正常的弯曲而给胸内的器官造成压力。可行的矫正措施是给脊柱植入金属棒或金属线机械地改变并保持脊柱的形状(Bassett 等，1989)。骨骼的生长极度缺乏时，可以通过加长措施来治疗。例如，把腿骨切断并拉开，用金属器械固定在适当的位置，让新骨长入缝隙把断端连接起来，借助使用某些器械能够逐步实现这一点(Paley，1990)。

(c) 疾病导致的组织不可逆病变

这可能是最大的领域，涉及许多疾病过程。骨关节炎和类风湿性关节炎是骨骼中骨和软骨的破坏性变化，造成骨骼变形和运动不便，更有疼痛。许多染此疾病的关节[包括髋关节(Hungerford 和 Jones，1988)、膝关节(Rand 和 Dorr，1987)、肘关节(Brumfield 等，1990)、肩关节(Boyd 等，1990)、踝关节和指关节(Wray 等，1984)等]可以通过部分或全部用假体取代来恢复其功能并减轻疼痛。其它导致组织病变而需要置换的疾病还有动脉粥样硬化、龋齿和白内障等。

(d) 组织萎缩和逐渐丧失

一个很好的例子就是拔牙之后下颌骨的萎缩，这使配戴假牙非常困难，可以用骨充填材料来解决这一问题(Cawood 和 Howell，1989)。

· p. 5 ·

(e) 需要手术切除的肿瘤

肿瘤可发生在人体的绝大多数部位，一般情况下切除之后是不用对切除部位进行修复的。也有一些例外的情况，主要是因组织缺失导致的相貌改变。从这一点来讲，面部的肿瘤就特别令人苦恼，经常需要修复使其恢复正常相貌(Conroy 等，1982)。植入体还常用来修复肿瘤切除后的女性乳房。有时，长干骨(如股骨)的肿瘤会导致严重的功能障碍，也需进行替换。

(f) 在愈合过程中需暂时支撑的组织损伤

简单的伤口缝合可以分在这一类中。更具挑战性的问题是用内板、螺钉和内杆固定复杂性的骨折。

(g) 有意造成非正常状态的愿望

这种情况是不常有的，大多仅限于用子宫内置物或输精管切除术后的可逆输精管等控制生育(Blais 和 Guidoin，1982)。

(h) 药物的控制释放

口服和静脉注射等传统的给药方式通常是低效和不准确的。这些方法通常是把药送入病人的整个身体而不是靶器官，而且药物浓度也不稳定，吸收时升高，然后随着代谢逐渐降低。药物的控制释放常常是迫切需要的。各种各样的可植入系统可用于此目的(Anderson 等，1990)。

(i) 心理问题和美学原因

这主要是关于为了使自己看起来与以前不同而改变外观，尤其是面部的手术，而不是有医疗问题。大多数情况下手术都比较小而不需用植入体。在一些需要重建轮廓的手术中，可能需要把材料植入或注射于组织中。少数病例可能会出现不美观的缺陷，多数主要重建手术能够完成。

1.2.2 功能要求

材料和器械可以通过多种途径应用于以上的各种情况。我们需要材料具备的功能可以分成以下几类：

(a) 负载传递和应力分布

• p.6 •

这是用来替换或增强肌肉骨骼系统的器械的主要功能。这里所涉及的力可能没有在其它工程领域中遇到的力那么大，但也不能轻视。更重要的是：由于肌肉通过多点连接于骨骼，使作用于骨骼系统的力呈多点分布，所以应力场常常是复杂的。因为骨的结构和应力场密切相关，尽可能小地干扰力的传递模式是任何植入这一系统的器械的最重要的功能特点之一。如压力、拉力和剪切力等通常的力学性能参数都是很重要的。因为器械要在动态的条件下多年行使功能，疲劳和蠕变性能极为重要。冲击强度和断裂韧性也很关键(Lloyd，1990)。弹性模量的作用是一个很有争议的问题，这一点我们将在以后详细讨论。问题的核心是：特别需要骨替换或骨增强器械与邻近的骨是等弹性的。皮质骨的杨氏模量可以达到 20GPa，这是高强度材料不容易达到的。

根据以上的分析，高强度的金属和合金在骨、关节和牙的结构替换材料中占主导地位。在某些情况下，陶瓷材料、复合材料和复合结构也可以使用。

(b) 关节

无论是全部还是部分的关节替换，都要求低摩擦和低磨损，并要有适合运动的滑动表面。自然关节由滑液润滑，高效的软骨-滑液协同作用使摩擦系数极低，这是人工材料和人工构造很难模拟的。关节置换时不能保证会有滑液存在，也很难设计出一种和软骨相似的结构。大多数的关节置换体都是通过一个极硬的表面(一般是高度抛光的合金或氧化物陶瓷)与另一高聚物部分联结。低摩擦系数和低磨损率通过工艺加工一般是可以达到的，但磨损始终要发生，并限制关节的使用寿命(McKellop 和 Rostlund，1990)。

抗磨损也是牙填充材料的重要性能。这种条件下的磨损不会造成大的灾难，因为重新替换比较容易。然而磨损也是这类材料失败的最主要的原因。这一点是刺激人们不断开发新的牙科填充材料(特别是复合材料)的主要动力(Roulet，1987)。

(c) 控制血液流动

血液沿心血管系统流动在概念上并不复杂，心血管系统在宏观结构上也比较简单。所以制造能泵送血液(如心脏)、充当导管(如动脉和静脉)和控制流动(如瓣膜)的器械是比较容易的。完成这一功能所需要的材料和器械的性能也不难获得。有很多使用构造简单的人工心瓣和人工动脉的病人，今天仍然活着，他们的人工心瓣和人工动脉已经很好地工作了几十年。更仔细地考察心、血管系统组织的流体力学和机械性能表明：其中的很多性能是很难精确复制的(How，1989)。动脉不是简单的薄壁硬管，而是逐渐分枝变细的柔顺

的弹性结构。血液也是一种复杂的液体。要找到最优的材料和设计需要对它的流动仔细研究。而且组织中的机械应力也是相当高和周期性重复的，这就使优选材料更加复杂。

·p.7·

(d) 控制其它体液的流动

在少见的其它一些情况下，需要把体液从身体的一个部分引导到另一个部分。上面已经提到过把脑脊液从大脑引导到腹腔和心脏。这大多是一种被动的功能，而且要在导管上安装阀门，以防止血液和其它体液的倒流。泌尿通道(包括膀胱、尿道和输尿管)是经常需要修复的，但却很难完成。像血管系统一样，它不是简单的被动结构，它通过蠕动收缩机制使其中的液体流动，这种性能是惰性的人工管道无法复制的。而且，尿液也是复杂的液体，各种盐类在异物表面上的沉积也是需要认真考虑的。

通过肌肉控制尿液从膀胱中排出可能是泌尿系统最重要的特点，尿失禁问题困扰着成千上万的人。替换或激活这些括约肌是相当具有挑战性的。

(e) 简单填充

有很多器械和材料用来填充间隙和改变外形。如在脸部的整容手术中改变下颌的形状，这里需要的功能特点比较少。

(f) 产生和传导电刺激

身体的许多器官功能(特别是肌肉活动)的调控都是通过神经系统内的电活动来实现的。同时，身体的感觉系统依赖于电脉冲从感官到大脑的传递。可植入器械在一些情况下可能用来促进这一过程，其中包括产生脉冲信号并传递到活性位置，或者是把感觉输入转变成可传入神经系统相关部分的电信号。心脏起搏器就是一个明显的例子，而且可以达到很完善的技术水平。此功能的实现涉及一个脉冲信号发生器、一个电极-导线构造和一个密封构造，有时还需要一个感觉-反馈系统。各种各样的传导和绝缘材料都可能用到。还有许多其它正在应用或开发的可植人电子器械，包括治疗深度耳聋的耳蜗植入体、在治疗尿失禁中刺激括约肌的器械和刺激脊柱治疗顽固性疼痛的器械。还有人尝试用传感装置在治疗视力缺陷中探测光，这当然是一个相当复杂的问题。

(g) 光传导

视觉部分是光学现象，部分是电生理现象。在视网膜中光转变为电信号并通过视神经传人大脑。眼睛有很多构成部分，缺损会导致失明或视力缺陷。许多缺陷可以用眼镜矫正。部分是因为美学原因，部分是因为功能原因，有时也会用接触镜代替一般的眼镜(Garr-Peters 和 Ho，1987)。接触镜的主要功能要求是光传递，同时因为角膜没有自己的血液供应，接触镜的另一重要功能特点是必须保证角膜的充氧。对那些发生在眼内而不能用外用透镜矫正的缺损，暴露出的问题就更多。例如，白内障会造成晶状体生翳，必须去除。因白内障而去除晶状体的无晶状体病人可以带眼镜，但用植入式人工晶状体效果要好得多。很明显，其功能也比较简单。

·p.8·

(h) 声音传导

因疾病等原因损害了中耳骨性结构造成声音传导途径障碍的情况，在数量上来说远不算多，但对病人本人来说却很重要。在这种情况下，修复声音传导通道令人吃惊地容易，用简单的几片惰性材料就可以完成(Grote，1984)。

(i) 缓释药物和其它物质

上面曾经提到，用生物材料控制并定向缓释药物是一个重要领域。现有的缓释机制是多种多样的，包括用微机控制植入式电子泵(Pickup,1989)、利用膜或可降解基体的渗透扩散机制等。用生物材料作为缓释基体将在以后的10年逐渐受到重视。

(j) 引导组织再生

寻找能促进组织再生的材料的研究发展迅速。这类材料的功能是短暂的，很快就变得多余。这类由生物的本质决定的复杂功能将在以后详细讨论。

1.2.3 根据生物功能性进行材料优选

从以上一系列功能要求可以明显看出：不存在一种或一类广泛适用的可植入材料或多功能口腔材料。基于功能要求，医用及口腔材料的范围是很广的，覆盖了材料科学能够获得的材料的很大一部分(Williams,1990)。表1-1列举了目前正在应用的各种材料及其基于功能要求的各种性能。

表 1-1 基于生物功能性的医用及口腔材料分类

分类	性能
纯金属	导电性
	美观(口腔科)
	抗菌性
	结构性-矫形
	结构性-牙科
	套管/气密密封
合金	结构-矫形
	关节表面
	结构-牙科
	心脏瓣膜
	导电性
惰性陶瓷	关节表面
	结构性-牙科
生物活性陶瓷和玻璃/陶瓷	结构性-矫形
	组织再生
碳素	控制血流
热塑性塑料	控制血液和其它流体的流动
	关节表面
	小结构
	光传递
	药物传输膜
	电气
	组织再生
弹性体	填充间隙
	控制血液和其它流体的流动
	心脏瓣膜
复合材料	结构性-牙科
	结构性-矫形
	组织再生
生物衍生材料	组织再生
	控制血流
	填充间隙

• p. 9 •

在谈论某些种类的材料时，有一个问题必须重视。在大部分情况下应用于人体的器械是能在合适的生产条件下制作的，其质量能够得到充分的保证。在另外一些情况下，材料的准备必须在手术室、牙科诊室或医院的临床实验室进行。还有一些器械和材料只适用于个别病人，标准的形状和大小是不合适的，需要定制。在这种情况下，加工要求而不是结构特点本身决定材料的选择。这一点在口腔材料中特别易见(见第6章、第8章和第13章)。在这里，材料常常是作为粘性液体注入，然后发生固化反应(聚合、酸-碱反应和汞齐化)。这些材料的选择有严格的限制。令人高兴的是，在口腔(Jedynakiewicz,1991)和矫形治疗(Van der Perre,1991)中，计算机辅助设计(CAD)和计算机辅助加工(CAM)及相关技术的应用促使这一领域日趋完善。在不久的将来，用适合的材料在手术之前或手术过程中制作适合个别病人的器械应该是可能的。

1.2.4 功能的实现

目前使用的材料和器械的范围很广，必须充分考虑它们能完成这些功能的程度。如果功能要求在机械上和物理上不像在航空和核工业等领域中材料应用那么严格，一般来讲表1-1所列的材料种类就可提供各种性能要求。一些目前应用的合金经过适当的加工和热处理后，其极限拉伸强度可以大于1000MPa，如果设计和加工适当就可以满足各种结构上的应用。应用于眼科器械的透明聚合物有优良的导光性能。在体内的电导-绝缘要求也容易达到。有适度

的柔性、弹性和顺应性的热塑性弹性体可用于大部分软组织的修复，其中很多可以用各种各样的聚合物膜来完成。

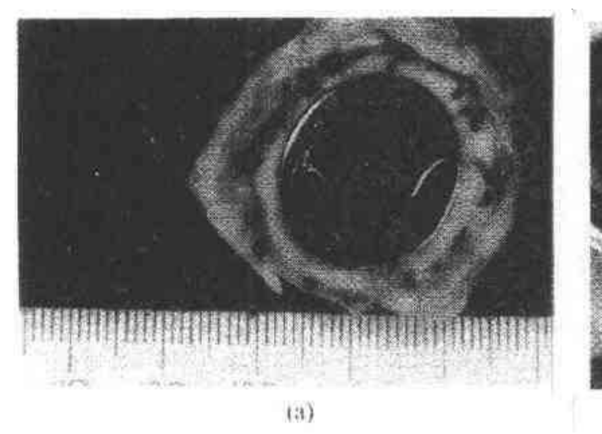
也有一些例外，矫形和牙科中的抗磨损和蠕变就是一个很好的例子。总而言之，机械上和物理上的功能要求用90年代初的可供材料是可以完成的。在本章开头时曾介绍过生物相容性这一概念。生物相容性是指在所需时间内器械和材料在体内或体表持续完成所需功能的能力。很明显，在大部分情况下，材料的优选标准和医用材料的失效原因一般是属生物相容性的考虑范围。在转入讨论生物相容性之前，有几点是需要强调的：

• p. 10 •

首先，我们将看到，生物相容性是一个复杂的主题，涉及所有材料和组织之间的相互作用。有些现象是关于材料的降解过程，它可能会导致器械功能完全的失败。在这里生物功能性和生物相容性必须放在一起来考虑。机械 环境共同作用导致的应力腐裂、腐蚀疲劳、微裂、陶瓷的老化和复合物的降解等现象对决定长期功能完成是极为重要的。

其次，只有当器械的机械和物理性能是最关键的或是唯一的功能要求时，满足其功能要求相对容易些，涉及到复杂的器械和更复杂的功能，特别是生物和药学功能时，情况就不一样了。

还有，以上的讨论并没有暗示生物材料在机械上和物理上不发生失效。在矫形手术、牙科手术和心血管手术中，许多器械的机械失效都已见过。某些机械心脏瓣膜中构成元件的断裂就是一个很好的例子。最近几年，至少有Bjork-Shiley和Duromedics两种心脏瓣膜遭到失败(Dimitri和Williams，1990；Hendel，1989)。Bjork-Shiley可能是最典型的(图1-1)。用钴-铬合金制成的心脏瓣膜的支架在植入的每80 000个之中就有300个发生断裂。有1/3的失败事例是致命的，因为这会造成循环系统的破坏。在实际应用中，用合金来制造心脏瓣膜，其强度应该是足够的，如果设计和加工得当，安全范围应该是很宽的。这种特殊心脏瓣膜的设计好像还欠安全，即使不会出现图1-1所示的情况，有时也会出现焊接不当等问题。


(a)

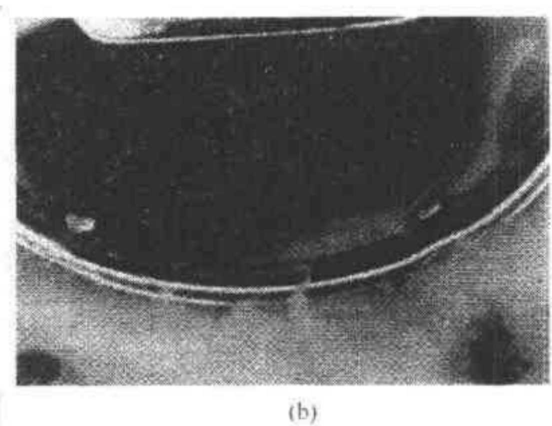

(b)

图1-1 Bjork-Shiley(倾碟式)心脏瓣膜的机械失效；(a)固定压杆和断面连接的限位器的安装；(b)断缘的闭合情况

这是许多类似事例中的一个，有些植入器械的主要失效可以归咎于设计、加工和手术技术的失败或材料的使用不当。图1-2列举了更多的例子。

• p. 11 •

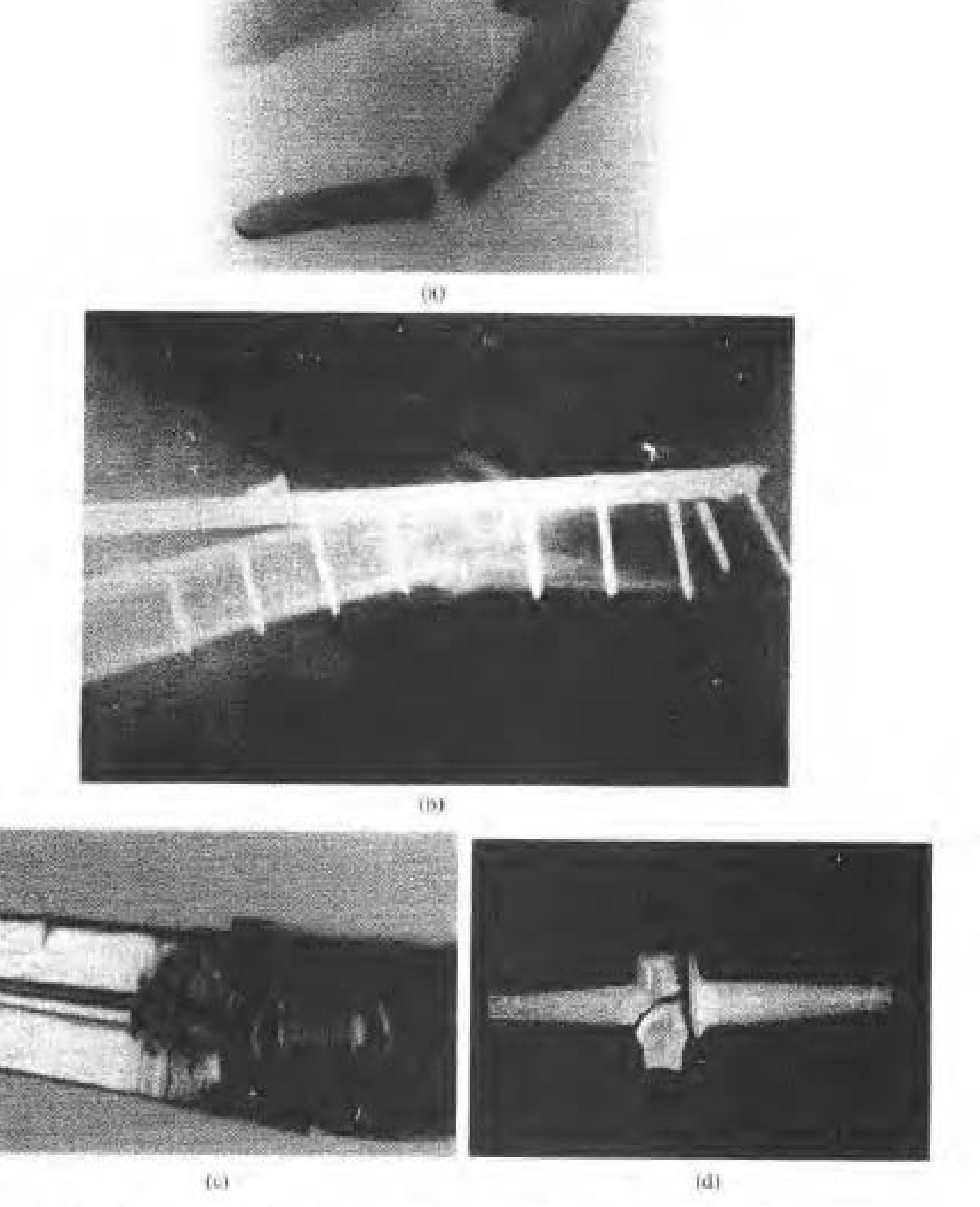


图1-2　植入装置机械失效事例：(a) 关节柄的疲劳失效；(b) 骨折固定板上螺钉的剪切破坏；(c) 骨植入体上的应力腐蚀开裂和晶界腐蚀；(d) 硅橡胶指关节的环境应力开裂

1.3 生物相容性

尽管发生了一些像上面提到的由于机械因素导致的失败，植入器械的绝大部分问题和失败原因都与“生物相容性”所包含的现象有关。这些现象与材料接触组织时不可避免地发生的相互作用有关。发生这样的相互作用并不奇怪，因为生物材料要与有生物和化学活性的液态介质直接接触，而且大多数情况是长时间的接触。组织环境对大多数材料是特别具有侵蚀性和排外性的，人体对抵抗外来物体（一般是细菌）的侵染也有极好的准备。除了最惰性的材料以外，其它所有材料在这样的环境中都要遭到明显而迅速的降解。同时，人体对外来物体入侵的抵御会导致炎症，有时会造成红肿和疼痛，这是许多生物相容性问题的核心。清除合成材料比清除细菌需要更大的努力和更长的时间过程，因而将构成持续存在的刺激，在很多情况下造成对材料的慢性炎性反应。正是这种组织反应决定了器械-病人系统的长期功效。

可以用几个明显的生物不相容的临床现象来强调这一点。全关节假体的使用寿命是由很多因素决定的。把感染放在一边，造成失败的主要原因是组织对关节面磨损产物的过度反应，以及由于邻近骨的缓慢吸收而造成的假体的松动。在第一种情况下，界面不断产生的材料的颗粒就像是连续供应的细菌。根据颗粒产生的速率、颗粒的大小和形状、甚至颗粒的化学性质，会发生不同程度的慢性炎性反应。关于这一点究竟有多重要，还有一些争论。像在用聚四氟乙烯（PTFE）制造的髋关节或用 PTFE-铝复合物表面处理的颞下颌关节中，当磨损率高时，组织反应强，并会对病人造成损害，常常需要取出，这一点是很清楚的。磨损碎片的产生过程以及接着发生的反应也是造成许多其它假体松动的主要原因，包括那些用普遍采用的致密的高分子量聚乙烯材料制造的假体。这种松动是一个多因素过程，但其中的一个主要因素是磨损碎片向骨界面移动并造成炎性反应，在慢性炎性反应的过程中发生界面骨的破坏。

• p. 13 •

牙种植体领域长时间受同样的长期稳定问题的困扰。其中一个起作用的因素是上皮（口中粘膜表面上的外层组织）的特性。上皮有再生并覆盖受伤区域的独特能力，一般在小伤口的皮肤再生中可以看到。不幸的是，这种防御机制在植入体经皮（经过皮肤）或经粘膜（经过口腔粘膜）植入时也生效。上皮倾向于沿牙种植体和周围组织的界面生长。就像皮肤沿一根刺的周围向下生长而企图排除它一样，上皮也倾向于包裹种植体，因而严重阻碍它和骨的相互作用。

血管系统中的组织反应是最复杂的，也是了解最少的，既有短期的急性反应也有长期的慢性反应。短期的急性反应是受伤后为防止致命的流血而发生的血液凝固。由于异物表面具有引发血栓形成的作用（Williams，1987a），使用生物材料时是很难克服的。引导血液流动的血管内器械和体外器械都有很多这样的问题。长期的慢性反应是组织沿循环系统内器械的缓慢再生，最后导致血液流动受阻。控制和促进血液流动的心脏瓣膜和人工动脉的长期性能以及病人的生命都会受到这种过度的组织反应的威胁。

这里只举了几个例子，用以说明要想使材料与组织协调一致地行使功能而不发生明显的有害的相互影响是多么困难。这就是生物相容性的核心所在。

1.3.1 生物相容性的原理和内容

关于“生物相容性”的含义有很多争议和混淆。在最简单的水平上，可以说，生物相容性是指材料和组织之间完全没有相互作用。所使用的材料不仅要完成所需要的功能，还要在体内完全是惰性的，因而在组织内不造成任何病态影响。根据这样的理解，可以将表1-1所列材料的种类予以具体化。表 1-2 列举了目前正在应用的常规材料。

• p. 14 •

表 1-2 基于惰性而选择的生物材料

分类	例子
纯金属	金
	钛
	铂
合金	Ti 6Al 4V
	Co Cr Mo;Co Cr Ni
	Fe-Cr-Ni
	Pt-Rh
陶瓷	矾土
	瓷
	上釉碳
	热解石墨
热塑性塑料	聚四氟乙烯
	聚乙烯
	聚丙烯
	聚甲基丙烯酸甲酯
弹性体	有机硅树脂
复合材料	二甲基丙烯酸酯/石英

毫无疑问，这样的近似在大多数情况下都是适用的，但它正逐渐受到挑战，而且也不能导向更完善和更多功能的长期植入体。材料越惰性，机体便对这种材料越容纳，这一概念意味着机体实际上忽视了材料的存在而被动地容纳，而不是主动地结合。如果是被忽视了，没有任何植入体内的器械能被认为是真正地结合了。而长期功效和稳定性常常需要材料与组织之间密切地结合。同时，在非常排外的生理环境中没有什么东西是绝对惰性的，能不能达到良性容纳的目的也值得怀疑。所以，要实现材料在相关组织中的最佳的有效结合和稳定，材料和组织应该以最适当的方式相互作用。

因此，近几年来把生物相容性重新定义为：材料在特定的应用中引起适当的宿主反应的能力(Williams，1987b)。发生的相互作用的各个侧面均受关注，而重点在于组织反应的发展过程。对植入体的宿主反应控制着植入体植入后的功能发挥情况。宿主反应本身受材料性质(特别是在体内的化学稳定性)的影响。材料对降解的敏感性和这样的降解对组织的影响是生物相容性的核心问题。

1.3.2 材料的降解

1.3.2.1 腐蚀性环境

体内环境初看好像并不特别具有侵蚀性。这是一个含水的性能优异的缓冲环境，pH值保持在7.4左右，温度稳定在37℃。在大多数情况下没有紫外线和离子辐射。有两种特性决定了这个环境的腐蚀性。第一，含盐的溶液是极好的电解质，促进了电化学机制的腐蚀和水解。第二，组织中有很多种类的分子和细胞，它们有催化化学反应或迅速破坏外来成分的能力。降解过程可以被认为是既有主动方式，又有被动方式。被动降解方式可能是通过与在其它非生理环境中一样的机制发生的。主动方式就明显不同，尽管现在还很难说是不是全新的机制在起作用。

1.3.2.2 金属的腐蚀

• p. 15 •

一般来讲，金属在体内的腐蚀是通过大多可预见的普通机制发生的。很显然，罕有希

望发生金属腐蚀的。通过使用贵金属或在生理环境中保持惰性的金属以抑制这个腐蚀过程的需要决定了材料的选择。所以,金和铂作为纯金属或合金(Au-Ag,Au-Cu,Pt-Pd,Pt-Rh)的基本成分应用于牙科和一些电极。因为贵金属贵重而且机械性能差,不适合于在多数受力构造中应用,所以材料的选择大都限制在惰性的钛合金或铬合金上。商品化的纯钛、钛-铝-钒合金、钴-铬合金和一小部分不锈钢被广泛采用。它们的抗腐蚀性一般是非常好的,特别是钛和钴-铬合金。这些金属和合金在体内的各种可能的腐蚀机制在以前曾多次综述过(Marek,1990;Williams,1976,1981a,1985),这里就不多说了。

然而,应该指出的是:即使这些合金在多数体内环境中保持惰性状态,仍然会有物质释放到组织中。钛从体内取出时没有腐蚀的迹象,氧化层也保存完好,甚至还随时间逐渐加厚(Sundgren 等,1986)。然而,本人的实验表明:在周围的组织中仍能很容易地检测出钛(Meachim 和 Williams,1973),其它作者也证实了这一点(Thomsen 等,1986)。金属离子或其形成的络合物可能会造成组织的损害,所以即使是轻微的腐蚀也是不容忽视的。

很难确定有活性的生理环境在金属腐蚀中的作用。蛋白质的存在会完全改变一些金属在盐水中的腐蚀速率(Clark 和 Williams,1982),特别是那些在溶液中能和蛋白质结合的金属(包括钴、银和铜),当血清蛋白等蛋白质存在时,它们的腐蚀速率会升高一个数量级。还不明确有氧化层保护的钛合金和钴合金是否也会明显受这些蛋白质的影响。另一方面,有一些值得重视的理论和证据认为细胞活化的一些产物可能是造成与钛基种植体形成界面层的主要原因。例如,Tengvall 等(1989)曾经讨论过炎性细胞产生的过氧化物在钛氧化表面上通过过氧化物歧化酶催化产生过氧化氢的作用。

1.3.2.3 聚合物的水解

很自然,许多聚合物都能吸水,所以,这些聚合物在组织中的持续存在会导致水渗透到它们的分子结构中。当然也有一些医用高聚物吸收很少的水或不吸水,但也有很多能吸收大量的水,例如水凝胶的含水量有时会达到 90%(Wichterle 和 Lim,1960)。含水多的聚合物未必就发生降解,但吸水过程确实使水进入分子结构中,这些分子结构可能是易水解的。水分的吸收特性和聚合物的水解特性共同决定了聚合物在这一环境中的行为。聚合物在体内对降解的敏感顺序可以描述如下(Williams,1982):

• p. 16 •

(i) 能水解和易吸水的聚合物在植入后易发生降解。属于这一类的聚合物范围是很宽的,聚合物结构的若干性质(包括结晶度和表面能)决定了降解的确切机制和动力学过程。脂肪族聚酯(包括聚乳酸和聚乙醇酸)是这类材料的最好的例子。它们被广泛用于需要迅速降解的情形中,例如在缝合线和药物缓释系统中(Reed 和 Gilding,1981;Ginde 和 Gupta,1987;Sawhney 和 Hubbell,1990)。

(ii) 能水解但不易吸水的聚合物通过表面腐蚀的机制降解,此时,暴露在表面的易水解基团或分子是最敏感的。芳香族聚酯和聚酰胺通过这样的过程缓慢降解。我们知道聚氨酯是易受降解的,尽管下面将提到生物活性可能起一定的作用,但水解好像是最主要的机制。在一些情况下,降解过程由表面缓慢地进行,在另外一些情况下,反应是非常迅速和不均匀的。

(iii) 不水解但吸水的聚合物会发生膨胀和破裂等结构变化,但不一定发生分子降解。

许多丙烯酸酯聚合物会吸收一些水分，但好像是不能降解的。已经证明，聚硅氧烷易吸收脂肪和类脂，并可能继而发生破裂。

(iv) 既不水解又能抵抗水分渗入的聚合物应该能在组织环境中存在而不发生降解。这一类好像大部分都是PTFE和聚烯烃等均聚物。

1.3.2.4 聚合物的生物降解

如果降解仅仅是由于水造成的，其过程应该是很容易通过简单的实验室实验模拟和断定的。如果在体内降解比在37℃缓冲盐溶液(pH7.4)中进行得快，很可能是生理环境通过更有活性的方式在发挥作用。如果真是这样，这个过程理所当然能被称为是生物降解。有两个主要因素是应该考虑的：酶和自由基，尽管可能还有其它的还没有得到证明的因素。

酶作为生物化学反应的催化剂，被怀疑参与、甚至造成了合成有机物在体内的降解反应。毫无疑问，酶在体外条件下能够影响各种各样的易降解的聚酯、聚酰胺、聚氨基酸和聚氨酯等聚合物的降解(Smith 等，1987a，b)，好像是酶催化的水解反应在起作用，因为酶通常只是加快了水解过程，而不是有一种全新的降解机制。有可能其它形式的降解(包括氧化降解)也被酶催化。

• p. 17 •

酶由许多细胞合成和释放，包括炎性过程中的细胞。在植入聚合物的周围不可避免地会有各种各样的酶存在，特别是在宿主反应过程的早期。就像在关于金属的上文中提到的那样，这些细胞也会产生和释放各种各样的自由基。那些吞噬和消化外来微粒和物体的细胞(吞噬细胞)必然会被吸引到受刺激的部位并被活化。活化的过程是：细胞通过表面受体识别外来微粒，特别是通过识别这些微粒表面吸附的宿主源免疫球蛋白G抗体和补体成分等蛋白质，然后发生代谢水平的迅速升高，使身体能抵御外来侵染。在这里，当涉及到生物材料时，过氧化物的生成可能是至关重要的(图1-3)。过氧化物产物可能是产生过氧化氢的原因，过氧化氢本身能够产生羟基自由基和其它次级自由基(图1-4)，这个过程可能会参与引发聚合物的降解过程，如自动氧化等(Williams 和 Zhong，1991)。

无论是通过酶还是自由基的介导，由于生物活性导致的聚合物的降解已经得到了充分的证明。很显然，聚合物在体内的降解过程是千差万别的，植入部位、组织类型和时间的不同是导致对材料的组织反应本质上不同的主要原因。下面将讨论这种组织反应过程的机制，这是相当重要的。

• p. 18 •

1.3.3 宿主反应

这是一个复杂的问题，可以通过多种方式论及。影响组织反应的主要因素有：与材料接触的组织的种类、材料的物理和化学性质、以及宿主的基本状况(年龄、健康状况和药物史等)。首先，简便地阐述一下植入体植入健康宿主的任意一处结缔组织中的组织反应模式。宿主反应既有空间方面又有时间方面。在这个模式中，我们将把随距离植入体表面的远近和植入时间的不同而变化的各种组织反应分开来考虑。将要考虑的三个位置是：界面本身、材料的近周和距材料较远的位置。讲述完这些现象以后，我们将考虑影响各个方面的变量。

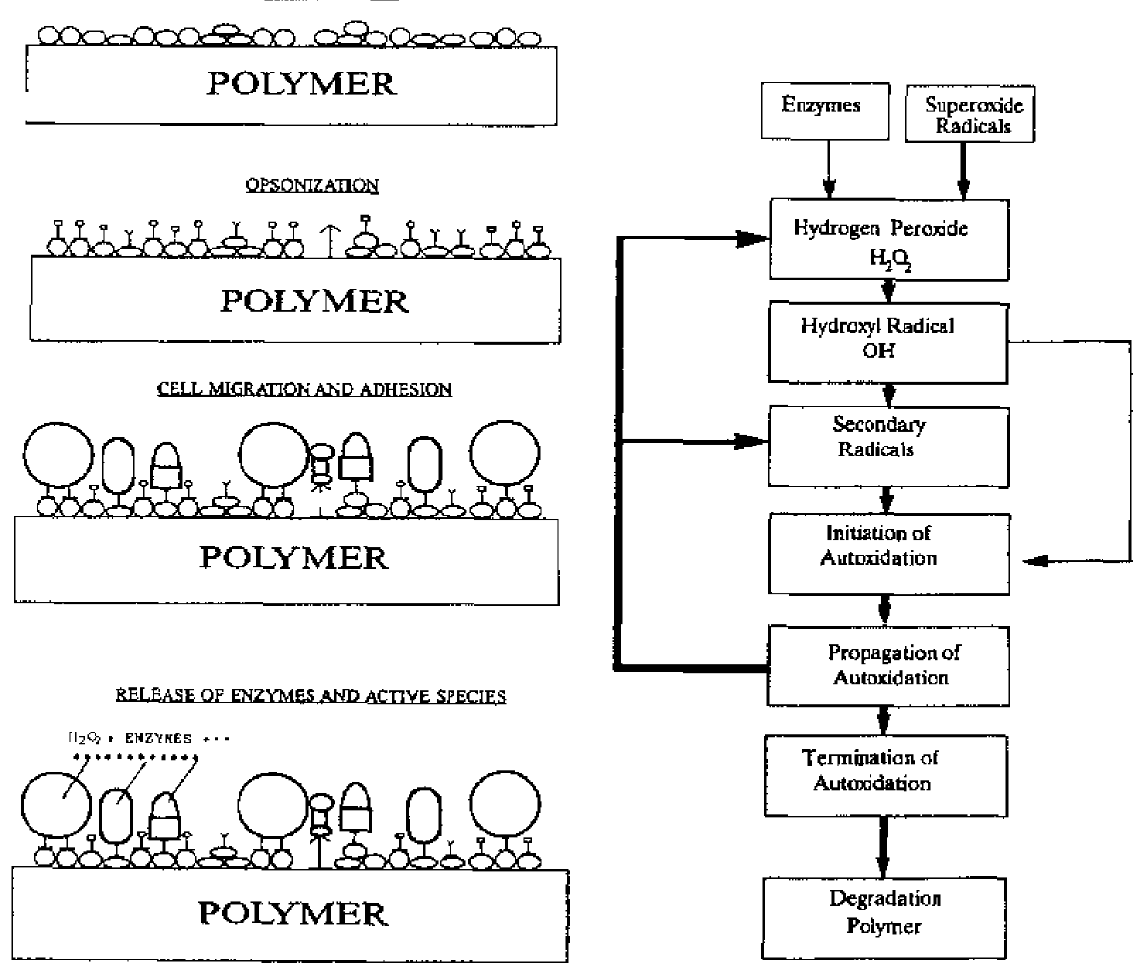


图 1-3 植入体周围细胞代谢活动生成过氧化物的可能途径(引自 Williams 和 Zhong,1991)

图 1-4 聚合物生物降解过程的大致顺序(引自 Williams 和 Zhong,1991)

1.3.3.1 界面反应

材料一旦放入体内就形成界面,在这个界面上的组织的主要部分都是液态的,其中主要是血液,在这里首先发生的现象是血液中的蛋白质吸附到材料表面上。Baier(1977)多年以前就证明这个过程是普遍存在的和不可避免的。Vroman 等人(1977)和其它一些作者也证明:材料暴露在组织中几秒钟之内表面就有蛋白质存在。根据 Brash(1981)的说法,至少有三种驱动作用参与。首先,热力学上的焓和熵的变化可能足够为在生理条件下蛋白质吸附到表面上提供负的自由能变化。第二,蛋白质的极性和非极性双重性质促进了蛋白质在界面的富集。第三,蛋白质通常是微溶的,随着溶解度的降低而吸附增加。

结合机制的类型依赖于所涉及的表面的性质。最近几年在研究材料表面性质方面做了很多工作。例如,Ratner 小组特别注重研究聚合物表面(Ratner 等,1987),而 Kasemo 小组则研究金属表面(Lausmaa 等,1990)。

一般认为,在蛋白质和聚合物之间没有特殊的共价键合,所以,所有的结合在本质上都是次级的。亲水性和表面变化在控制这种吸附中可能会起一定的作用,特别是当氢键和

静电力参与时。由于血液和细胞外液含有各种不同的蛋白质和其它大分子，所以它们在表面上的吸附是竞争性的，可以预料会发生蛋白质的解吸附和交换，被吸附的蛋白质可能会发生构象变化。关于聚合物的这种情况在其它材料中可能也会见到，尽管在金属表面上可能会有不同的吸附方式和动力学过程(Williams 和 Williams，1989)。

过去十年的生物材料文献中有大量关于蛋白质吸附的数据，在这里有必要综合一下。下面总结一下这个过程的要点。

• p. 19 •

(a) 吸附过程在接触后的几秒钟之内就开始了。

(b) 各种蛋白质在表面上的吸附是竞争性的，既包括白蛋白和纤维蛋白原等浓度较高的蛋白，也包括纤维结合蛋白等浓度较低但表面亲和性较高的蛋白。

(c) 特定蛋白质吸附过程的动力学将受其亲-疏水性、表面电荷、链在表面的流动性、表面的化学性质和表面的粗糙度等因素的影响。

(d) 竞争性吸附过程可能会使吸附蛋白呈多层分布，各层具有不同的蛋白质种类。

(e) 可能会发生吸附蛋白分子的伸展和变性以及解吸附。

在实际应用中，时间是以年计的，材料和组织接触几秒钟之内发生的事情好像是不相关的。就像在第 3 章综述过的那样，我们知道它们在关于血液相容性方面是重要的，但在大部分其它情况下，可以说只有很少的证据表明这些最初的过程是重要的。我们已经知道蛋白质可能会影响腐蚀和降解过程，植入体表面附近的细胞活性要通过蛋白质界面与植入体相互作用，这一点好像在很多情况下都是相当重要的。

在这里，特别重要的几点是：细胞通过蛋白质在表面上的附着、吸附蛋白与细胞不断分泌的蛋白质的相互作用、以及事先吸附在表面上的蛋白质或其它分子结构调节细胞活性的可能性。关于第一点，所有细胞之间的相互作用都是通过细胞受体来实现的，细胞膜上的分子结构能够识别和结合特定的标记。细胞有多种不同物质的受体，因为身体的防御机制依赖于这些受体，所以，细胞与被蛋白质覆盖的材料接触这一点是很重要的，特别是当这些蛋白质在构象上发生改变从而能为细胞膜受体提供结合位点时。

第二点是关于大家都知道的细胞向细胞外空间分泌蛋白质的过程，在界面表达的这些蛋白质显然会与最初吸附的蛋白质发生竞争性吸附和解吸附。在界面细胞行使组织再生功能时这一点就很重要。特别是在骨中，负责产生新骨的成骨细胞将在界面分泌细胞外基质(Davies 等，1990)。

第三点是关于控制在界面上吸附的蛋白质种类的可能性。这一点对材料和血液的相互作用的影响最大。很多人尝试事先在材料表面涂上白蛋白等不易引起血栓形成的蛋白质。这一点在控制其它细胞活性方面也越来越引起人们的兴趣。

1.3.3.2 *局部的宿主反应*

• p. 20 •

最近几年，作者构建了一个模型来阐述植入器械周围组织对植入体的存在的反应(Williams，1987c，1989，1990)，现总结如下：

这个模型的原理是：在组织中植入材料需要一些手术措施，即使不植入材料，手术也会造成伤口愈合过程，所以可以把组织对材料的反应看成是对伤口愈合过程的改变和延

长。

这是一个很实用的模型，因为组织对外来刺激的反应机制都是一样的，无论这种刺激是什么、所不同的只是反应的程度和动力学特性。

如果我们考察不分性质和位置的一处结缔组织，它是通过很明确的步骤对损伤作出反应的，包括在功能上不同但在时间上部分重叠的两个阶段。第一阶段是炎症，是身体对局部微脉管系统和组织细胞构成的损伤的最初反应。第二阶段是修复阶段，组织尽可能地在结构上和功能上修复损伤。

所以，如果在组织上切一个口子，立即的反应是从切断的血管中流出血液，形成凝血块，其中包括产生纤维蛋白、激活血小板和淤集红细胞。然后近周的血管迅速膨胀使白细胞(特别是中性白细胞)和含有血浆蛋白和炎性介质的细胞外液从管壁渗出，这些介质是相当重要的，是一些能放大细胞过程的5-羟色胺和组胺等物质。例如，这些物质能通过趋化性过程把细胞大量吸引到受损伤部位。这个阶段是急性的炎性反应。随着时间的推移，细胞群体的种类就发生了变化。在几个小时之内，中性白细胞占主导地位；一天左右，巨噬细胞等其它吞噬细胞大量增加，这些细胞能特别有效地吞噬、消化和去除受伤组织的死细胞和其它产物。接着，随着毛细血管长入受伤区域，开始血管的再生和组织的修复过程，其中事先存在和新到达的成纤维细胞开始分泌新的胶原(结缔组织的基本结构蛋白)。最后，至少在不复杂的伤口中，炎性过程在修复再建的过程中消退，结果是形成一层纤维结缔性瘢痕组织。

• p. 21 •

这种反应是炎症和修复之间的一种平衡，本身受伤口大小的影响，这种平衡控制着最后的结果，包括完成所需要的时间。较严重的伤口需要较强的炎性反应，因而将延迟修复阶段的完成，增加最后形成的修复性瘢痕组织的数量。这一点适用于任何短暂性伤口。炎性过程在受伤之后立即发生，接着必然是致伤原的去除。如果引起刺激的原因不去除，炎症必然会持续发生。例如，在感染中，细菌在炎性过程开始以后仍然会存在一段时间，炎性过程的吞噬细胞将试图去除这些细菌。如果它们成功了，修复过程就接着开始。对于一个无生命的像植入体这样的外来物体来说，会诱发同样的防御机制，但这种防御机制好像并不能有效地对待这些"入侵者"。结果是，植入体充当了持续存在的和一般不能去除的刺激原。这种刺激的持续存在阻碍了炎性过程的消退和修复过程的完成。所以完全可以从这样一个角度来研究宿主对植入体的反应。

假设把一整块由既对组织无毒又不被组织降解的材料构成的固体植入伤口中，炎性反应实际上可能会不受影响地发生。像前面所讲的那样，首先是血液和植入体之间的一些最初的界面反应，其中蛋白质将被吸附到植入体表面上。接着，急性炎性反应被诱发，好像其渗出物与在一般切口中产生的渗出物也没有什么不同。像以前一样，巨噬细胞迅速接替中性白细胞。毛细血管芽将在凝血块中移动，但受到植入体的干扰，所形成的血管网就不可避免地不一样了。成纤维细胞同样被激活，并随着纤维凝血块的吸收而分泌胶原。然而，这却不能在植入部位穿过切口，并导致一种不同的组织形态。可能是植入体的存在延长了炎症和修复过程，细胞浸润比在简单的切口中要持续更长的时间。4～8周左右，组织反应将稳定下来，并留下很像正常的瘢痕组织的组织区域，其中不同类型的血管和胶原纤维沿植入体表面平行生长。这是典型的对植入体的轻微反应，其中包括形成薄的纤维囊。

然而这种反应是很少见到的。像以前提到的那样，绝对的惰性是少有的，更重要的是材料和器械的特性将与化学反应叠加在一起影响这种反应。目前采用的一些生物材料（纯钛和高纯度氧化铝以及特殊等级的 PTFE、聚乙烯等聚合物）在一些条件下可能会引起这种轻微的纤维囊。

如果一种材料发生任何形式的降解，降解产物就可能会释放到组织中，并影响细胞和细胞外成分的活性。因为炎性和修复过程涉及到各种各样的细胞内和细胞外反应，降解反应产物的存在可能会影响这个过程。由于这些过程中的许多介质是通过放大机制发挥作用的，微量的某种物质都可能会产生巨大的影响。很早期的降解，甚至是微量的残留单体、催化剂残余物、游离添加剂和表面污染物等的释放都很可能会影响炎性反应。

· p. 22 ·

在这里，巨噬细胞是最重要的细胞，有必要简要地介绍一下它对材料存在的反应方式（Anderson 和 Miller，1984）。巨噬细胞趋化性介质通常是当第一个在场的细胞应答时诱发的化学反应产生的蛋白质片段。补体（一系列蛋白质）能被各种因素激活，特别是细菌。补体的一个被称为 C5a 的片段对巨噬细胞是强有力的引发剂。一些聚合物表面也能激活补体，某些金属离子和陶瓷颗粒同样也能（Remes 和 Williams，1990）。一旦巨噬细胞开始吞噬，它就通过“呼吸突然加强”来增强自身的代谢活性，并产生前述的过氧化物和羟基自由基。这些高活性的物质会造成多种影响，包括加重组织的损伤和引起聚合物的降解。巨噬细胞还会受到其它细胞活性的影响。例如，T 淋巴细胞分泌多种类激素因子，被称为细胞激活因子，它们能刺激巨噬细胞。特别是 T 淋巴细胞分泌的白细胞介素-2（IL-2），它是巨噬细胞活性的主要可溶介质。激活的巨噬细胞自己也能产生白细胞介素-1，它通过放大反馈机制进一步刺激 T 淋巴细胞产生 IL-2。在组织中，来源于植入体的可溶物质或不可溶碎屑的存在会影响这些反应，从而造成炎性反应过程的延长。

如果材料在组织中发生一些化学反应，炎性介质将被激活，细胞应答可能会被加速或增强。最后的结果将在一定程度上依赖于反应产物对这些过程的影响能力和局部组织从这一部位去除这些产物的能力。在一些条件下，如果化学反应的强度较低，细胞的反应将适度增强，炎症可能会持续存在但并不严重，此时修复过程开始并最后消退，但可能会导致生成较厚或较多的细胞囊。

对于较严重的界面反应来说，要达到一个稳定的状态是不可能的，它可能会导致反应产物的富集（可能是作为有机复合物而沉积下来）。如果这些产物只有轻微的生物活性，它们可能会被接纳而不会有剧烈的细胞反应或任何临床可见的症状。如果这些产物有较强的生物活性，细胞反应将会增强，特别是加重慢性炎症和延迟修复过程，其结果可能是持续存在的温和的慢性炎症，它不会彻底消退，同时修复也始终完成不了。

反应的程度可能不是线性的，在这里材料的作用和组织的作用是相互的。由于钝化过程，界面反应极有可能被表面氧化和吸附过程改变或减轻。同样，修复过程中形成的胶原性囊可能会改变微环境并减轻敏感性。另一方面，吸附蛋白质可能会加速一些金属的腐蚀，从细胞释放的溶酶体酶或（和）自由基可能会影响聚合物的降解。如果最初的反应程度比较低，但然后由于过度降解产物的释放和植入体的严重损坏而加重，会出现后发的慢性炎症。这时胶原性囊可能已经形成，炎性细胞的渗入可能会在这一过程之后发生，这显然会导致细胞活动性和降解产物活动性的变化。

• p.23 •

如果降解产物很难去除，细胞反应可能会倾向于分解它们。吞噬细胞试图吞噬任何碎屑，但如果这些碎屑是不能消化的，这一过程将受阻。在一个被称为无效吞噬的过程中，吞噬细胞合成和释放大量的酶，试图吞噬和消化这些人工合成的碎片。一旦释放到细胞外，这些酶可能是破坏性的和趋化性的，将造成更严重的组织反应，并加重炎症和延长修复。

• p.24 •

用最近发展起来的组织学和图像分析技术，可以选择性地把单个类型的细胞染色，并考察它们在组织中随时间的分布。例如，图 1-5 显示在组织中有一定降解性的 Biomer（一种聚醚聚氨酯）植入组织后，巨噬细胞的数量是如何随时间变化的。开始时巨噬细胞在数量上逐渐升高，在 7 天左右达到最高峰，然后随最初炎症的消退而降低。然而，随着聚合物的降解，细胞反应开始增强，巨噬细胞在 3 个月时的数量比在 1 个月时多。这是相当重要的，因为我们知道，当巨噬细胞接近表面，特别是进入微结构的孔隙时，这种聚氨酯是易受加速降解的（Williams 等，1991）。

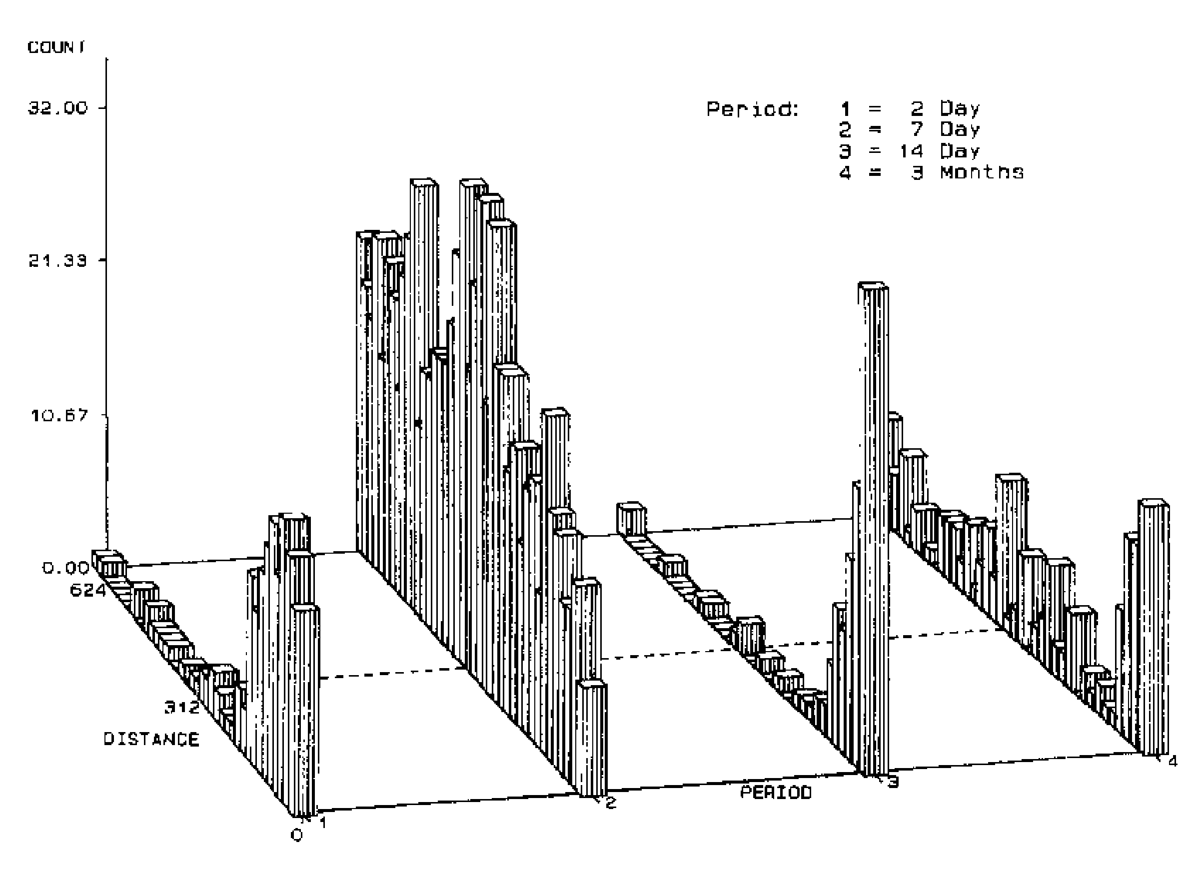


图 1-5　组织中巨噬细胞数量随时间和距植入体表面的变化

在极端的情况下，当不易消化的降解产物迅速释放到组织中时，或当释放的产物有生物活性和毒性时，组织反应可能会导致局部组织的死亡，并造成一定范围内的组织坏死。

1.3.3.3　远端和全身的影响

如果有任何界面反应，并导致释放任何产物到组织中，对整个身体来说，这些产物的分布是很重要的，存在着很多可能性。首先，产物可能会在局部沉积或形成复合物，如果这

样，它们的影响只在局部组织中见到。这看来好像是不可能的。相反，这些产物可能会呈现出一定的浓度梯度被动地扩散到组织中。这是很可能的，而且在一些条件下确实能够见到，其中金属离子就依与植入体表面的距离不同而呈现浓度上的不同。更重要的是还有更主动的分布方式。可溶成分可能会迅速进入血管并散布到血流中。颗粒物质可能被吞噬或通过其它途径进入细胞，细胞从淋巴系统的某些位置清除这些碎片。

如果某种物质被吸收到血管内，它就有可能到达全身的许多器官和组织。在一些情况下，反应产物可能通过生物转化和（或）代谢从尿或粪便中排除而不留下任何残留物。在另外一些情况下，反应产物可能会沉积在积聚部位。假体植入以后，金属离子能在血液、排泄物和各种器官中检测到。如果积聚的沉积物的含量低而不造成有害的影响，这本身可能并不是个问题，积聚部位经常含有以各种方式引入身体的多种物质而没有严重的后果。有时，这些产物也可能会有深远的影响，从而使出现全身反应的可能性增大（Williams，1981b）。已经知道用于韧带修复的碳纤维会发生破碎，纤维碎片可以被转移到淋巴系统并积聚在淋巴结中。原位固化的聚甲基丙烯酸甲酯的残留单体易进入血管系统，并可能会造成迅速的并且致命的血压降低。也有人提出：从全关节假体释放的金属离子积聚在多种器官中，在那里它们可能会导致癌症，被称为固态致癌原。关于这一点还有很多争议。这里并不打算讨论这些问题，仅仅是提起对这些显然是很重要的可能性的注意。

1.3.4 生物相容性的影响因素

·p.25·

上文提到的宿主反应的模型显然未指定组织，更未指定材料。这个模型必须转化成实际情况才有意义。在实际中，各种各样的具有不同功能的材料用于各种不同的部位。骨组织、神经组织、皮肤、角膜或血管有明显的不同。我们预料组织反应的确实依赖于这些不同组织中的微结构和生化反应的变化。

我们希望表1-3所列的要点在确定不同情况下生物相容性的特定特点方面是有作用的。需要注意的是，不仅是材料和器械的特点起决定作用，宿主的变化也一样，当我们变得越来越老时，修复过程就变得不那么有效了，健康状况将影响防御机制，使用消炎药等一些药物可能会影响炎性过程。

表1-3 生物相容性的考虑要点

1. 材料
本体化学
表面化学
表面粗糙度
表面能
表面电荷
化学稳定性
降解产物化学
降解产物的物理特性
2. 装置
大小
形状
弹性模量/刚性
3. 宿主
种类（在动物试验中）
组织类型及位置
年龄
性别
一般健康状况
给药状态
4. 系统
操作技术
植入组织附件
感染

1.3.5 生物相容性的控制

作为生物相容性原理的最后说明，我们认为有可能控制在材料和组织的界面上发生的反应过程。以上是把发生的过程当作人体的自然防御机制来谈。就像在治疗某种疾病的过程中能够用药物来加强或抑制身体的反应一样，改变身体对生物材料的反应也应该是可行的。在血液相容性领域可以系统地做到这一点，给接受某种心脏瓣膜或正在进行体外循环的病人服用全身抗凝剂是广泛采用的技术。对生物材料来说，为了实现局部控制组织反应的模式而改变材料（特别是材料表面）的可能性变得

越来越重要。

· p. 26 ·

这种可能性珍藏在"生物活性"这一概念中。这里最好的例子就是用羟基磷灰石或其它钙基材料在植入部位促进骨的再生。同样重要的是，为了提高聚合物与血液的相容性，可用在材料表面连接抗血小板和抗凝血药物等方法来改善聚合物表面。更一般地来讲，在生物材料的表面插入或连接上对炎症和修复两大关键过程有影响的消炎药物或生长因子等物质是可能的。

1.4 小　　结

这一章试图把生物功能性和生物相容性的一些重要问题汇集在一起。如果真是这样，它就构成了全书的其它章节的基础和引言。已经证明，在相对简单的应用中，通过使用准惰性材料可以取得一定的成功。但只有当完全了解了生物相容性的细节，并通过使用恰当设计的表面控制其机制时才能取得更大的成功。这将几乎不可避免地需要先进的合成材料和先进的生物技术之间的更有力的相互配合，从而通过完善的工程材料基本上实现功能性，通过生物技术处理的基体表面基本上实现生物相容性。

1.5 参考文献

Anderson, J. M., Miller, K. M. (1984), *Biomaterials 5*, 5 10.

Anderson, J. M., Kim, S. W., Knutson, K. (Eds.) (1990), *Advances in Drug Delivery Systems 4*. Amsterdam: Elsevier.

Baier, R. E. (1977), *Ann. N. Y. Acad. Sci. 283*, 17–25.

Bassett, G. S., Hensinger, M. C., Kliper, M. D. (1989), *J. Paed. Orthop. 9*, 672–674.

Blais, P., Guidoin, R. (1982), *Biocompatibility in Fertility Control*, in: *Biocompatibility in Clinical Practice*, Williams, D. F. (Ed.). Boca Raton: CRC Press, Vol. 1, pp. 47–134.

Boyd, A. D., Thomas, W. H., Scott, R. D., Sledge, C. B., Thornhill, T. S. (1990), *J. Arthroplasty 5*, 329–336.

Brash, J. L. (1981), in: *Interactions of the Blood with Natural and Artificial Surfaces*, Salzman, E. W. (Ed.). New York: Dekker, p. 37.

Brumfield, R. H., Kuschner, S. H., Gellman, H., Redix, C., Stevenson, D. V. (1990), *J. Arthroplasty 5*, 359–364.

Cawood, J. I., Howell, R. A. (1989), *Anatomical Considerations in the Selection of Patients for Preprosthetic Surgery of the Edentulous Jaws*, in: *Current Perspectives on Implantable Devices*, Vol. II, Williams, D. F. (Ed.). London: J. A. I. Press, pp. 139–180.

Clark, G. C., Williams, D. F. (1982), *J. Biomed. Mater. Res. 16*, 125–134.

Conroy, B. F., Bowerman, J. E., Harrison, J. M. (1982), *Restoration of the Mandible by Implant Prosthesis*, in: *Biocompatibility in Clinical Practice*, Vol. II, Williams, D. F. (Ed.). Boca Raton: CRC Press, pp. 169–182.

Davies, J. E., Lowerberg, B. N., Shiga, A. (1990), *J. Biomed. Mater. Res. 24*, 1289–1306.

Dimitri, W. R., Williams, B. T. (1990), *J. Cardiovasc. Surg. 31*, 41–51.

Garr-Peters, J. M., Ho, C. S. (1987), *CRC Crit. Rev. Bioeng. 14*, 288–372.

Ginde, R. M., Gupta, R. K. (1987), *J. Appl. Polym. Sci. 33*, 2411–2429.

Grote, J. J. (Ed.) (1984), *Biomaterials in Otology*. Boston: Martinus Nijhoff.

Hendel, P. J. (1989), *Am. Thorac. Surg. 47*, 436–440.

Hockley, A. D., Collins, P., Anderson, J. R. (1982), *Ventricular Catheters*, in: *Biocompatibility in Clinical Practice*, Williams, D. F. (Ed.). Boca Raton: CRC Press, Vol. 2, pp. 151–168.

How, T. V. (1989), *Haemodynamic Performance of Arterial Prostheses*, in: *Current Perspectives on Implantable Devices*, Vol. 1, Williams, D. F. (Ed.). London: JAI Press, pp. 267–314.

Hungerford, D. S., Jones, L. C. (1988), *Clin. Orthop. Rel. Res. 235*, 12–24.

Jedynakiewicz, N. M. (1991), *Minimally Invasive Techniques in Dentistry*, in: *Minimally Invasive Surgery*, Coombe, R. H. (Ed.). In press.

Lausmaa, J., Kasemo, H. B., Mattsson, H. (1990), *Appl. Surg. Science 44*, 133–146.

Lloyd, C. H. (1990), *Fracture Toughness*, in: *Encyclopaedia of Medical and Dental Materials*, Williams, D. F. (Ed.). Oxford: Pergamon, pp. 179–187

Marek, M. (1990), *Corrosion of Dental Materials*, in: *Encyclopedia of Medical and Dental Materials*, Williams, D. F. (Ed.). Oxford: Pergamon, pp. 121–126.

McKellop, H. A., Rostlund, T. V. (1990), *J. Biomed. Mater. Res. 24*, 1413–1426.

Meachim, G., Williams, D. F. (1973), *J. Biomed. Mater. Res. 7*, 555 572.

Paley, D. (Ed.) (1990), *Clin. Orthop. Rel. Res., No. 250*, pp. 2–159.

Pickup, J. C. (1989), *Implantable Insulin Delivery System*, in: *Current Perspectives on Implantable Devices*, Vol. 1, Williams, D. F. (Ed.). London: J. A. I. Press, pp. 181–202.

Rand, J. A., Dorr, C. D. (Eds.) (1987), *Total Arthroplasty of the Knee*. Rockville: Aspen Publ.

Ratner, B. D., Johnston, A. B., Lenk, T.-J. (1987), *J. Biomed. Mater. Res. 21, A1*, 59–90.

Reed, A. M., Gilding, D. K. (1981), *Polymer. 22*, 494–500.

Remes, A., Williams, D. F. (1990), *Complement Activation by Metal Powders*, in: *Bioceramics*, Heimke, G. (Ed.). Cologne: German Ceramics Society, pp. 25–32.

Roulet, J. F. (1987), *Quint. Int. 18*, 543–552.

Sawhney, A. S., Hubbell, J. A. (1990), *J. Biomed. Mater. Res. 24*, 1397–1411.

Smith, R., Oliver, C., Williams, D. F. (1987a), *J. Biomed. Mater. Res. 21*, 991–1003.

Smith, R., Williams, D. F., Oliver, C. (1987b), *J. Biomed. Mater. Res. 21*, 1149–1166.

Sundgren, J. E., Bodo, P., Lundstrom, I. (1986), *J. Colloid Interf. Sci. 110*, 9 20.

Tengvall, P., Lundstrom, I., Sjoquist, L., Elwing, H., Bjursten, C. M. (1989), *Biomaterials 10*, 166–175.

Thomsen, T., Bjursten, L. M., Ericson, L. E. (1986), *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. 20*, 173–182.

Van der Perre, G. (1991), *CAD/CAM Techniques in Orthopaedic Surgery*, in: *Orthopaedic Implants*, Christel, P., Williams, D. F. (Eds.). London: Edward Arnold, in press.

Vroman, L., Adams, A. L., Klings, A. L., Fisher, G. C., Munoz, P. C., Solensky, R. P. (1977), *Ann. N. Y. Acad. Sci. 283*, 65–75.

Wichterle, O., Lim, D. (1960), *Nature 185*, 117–118.

Williams, D. F. (1976), *Ann. Rev. Mater. Sci. 6*, 237–266.

Williams, D. F. (Ed.) (1981a), *Electrochemical Aspects of Corrosion in the Physiological Environment*, in: *Fundamental Aspects of Biocompatibility*. Boca Raton: CRC Press, Vol. 1, pp. 11–42.

Williams, D. F. (Ed.) (1981b), *Systemic Aspects of Biocompatibility*. Boca Raton: CRC Press, Vol. I

and II.
Williams, D. F. (1982), *J. Mater. Sci. 17*, 1233–1240.
Williams. D. F. (1985), *CRC Crit. Rev. Biocompat. 1*, 1-30.
Williams, D. F. (Ed.) (1987a), *Blood Compatibility*. Boca Raton: CRC Press, Vol. I and II.
Williams, D. F. (1987b), *Definitions in Biocompatibility*. Amsterdam: Elsevier.
Williams, D. F. (1987c), *J. Mater. Sci. 22*, 3421–3444.
Williams. D. F. (1989), *J. Biomed. Eng. 11*, 185–197.
Williams, D. F. (1990), *Encyclopedia of Medical and Dental Materials*. Oxford: Pergamon.
Williams, R. L., Williams, D. F. (1989), *Biomaterials*.
Williams, D. F., Zhong, S. P. (1991), submitted to *Adv. Mater.*
Wray, R. C., Young, V. C., Weeks, P. M. (1984), *Plast. Reconst. Surg. 74*, 97–99.

一般阅读资料

Black, J. (1981), *Biological Performance of Materials*. New York: Dekker.
Boretos, J. W., Eden, M. (Eds.) (1984), *Contemporary Biomaterials*. New Jersey: Noyes Publications.
Spector, M., Cease, C., Tong-Li, X. (1989), "The Local Tissue Response to Biomaterials", *CRC Crit. Rev. Biocompatibility 5*, 269–295.
Szycher, M., Robinson, W. J. (Eds.) (1980), *Synthetic Biomedical Polymers*. Westpoint, CT: Technomic Publishers.

2 骨和关节置换材料

David H. Kohn

Department of Biologic and Materials Sciences, University of Michigan, Ann Arbor, MI, U. S. A.

Paul Ducheyne

Department of Bioengineering, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, U. S. A.

(杨志明 承 强 卢祥之 译 崔福斋 校)

目 录

2.1 引言 ······ 26

2.1.1 关节置换的目的 ······ 26

2.1.2 用于骨和关节置换的材料 ······ 27

2.1.3 植入系统 ······ 29

2.1.3.1 骨水泥型全关节置换 ······ 29

2.1.3.2 无骨水泥型全关节置换 ······ 30

2.2 用于全关节置换的金属 ······ 31

2.2.1 加工与结构的关系 ······ 31

2.2.1.1 不锈钢 ······ 31

2.2.1.2 钴基合金 ······ 33

2.2.1.3 钛基材料 ······ 34

2.2.1.4 多孔金属 ······ 36

2.2.2 植入金属的性能:结构-性能关系 ······ 37

2.2.2.1 机械性能 ······ 38

2.2.2.2 多孔涂层金属的疲劳寿命 ······ 41

2.2.2.3 电化学性质 ······ 44

2.2.2.4 颗粒物的形成:抗磨损和抗腐蚀 ······ 45

2.2.2.5 表面特征 ······ 46

2.3 用于全关节置换的陶瓷材料 ······ 48

2.3.1 生物惰性陶瓷 ······ 48

2.3.1.1 碳素 ······ 48

2.3.1.2 氧化铝 ······ 50

2.3.1.3 氧化锆 ······ 51

2.3.1.4 生物惰性陶瓷的关键性能 ······ 52

2.3.2 生物活性陶瓷 ······ 53

2.3.2.1 生物活性玻璃和玻璃陶瓷 ······ 53

2.3.2.2 磷酸钙陶瓷 ······ 55

2.3.2.3 生物活性陶瓷复合材料 …… 58
2.3.2.4 生物活性陶瓷的关键性能 …… 58
2.4 聚合物在全关节置换中的应用 …… 60
2.4.1 作为灌浆材料的聚合物:骨水泥 …… 60
2.4.1.1 聚甲基丙烯酸甲酯 …… 60
2.4.1.2 材料/力学修饰 …… 67
2.4.1.3 化学改性 …… 71
2.4.2 聚合物作为关节的组成成分 …… 73
2.4.2.1 超高分子量聚乙烯 …… 73
2.4.2.2 聚乙烯替代材料 …… 75
2.4.3 作为承重应用的聚合物 …… 76
2.5 应用于全关节置换的复合材料 …… 76
2.5.1 应用复合材料的理论基础 …… 77
2.5.2 材料回顾 …… 77
2.5.3 选用的复合材料的性能 …… 79
2.6 参考文献 …… 84

符号与缩语表

d	复合材料脱层失效判据的屈服应力
d	直径
e	复合材料 Tsai-Hill 失效判据的屈服应力
E_1,E_2	单向复合材料中平行于纤维取向的模量(E_1)和垂直于纤维取向的模量(E_2)
f	频率
f_{IC}	I 积分的临界值(I 型)
ΔK,ΔK_{th}	应力强度、阈值应力强度
K_{IC}	临界应力强度(I 型)
l	长度
N	疲劳循环数
P	失效概率
r	空间坐标
R	应力比
S	应力
S	铺层剪切强度
s	空间坐标
t	空间坐标
V_f	纤维体积分数
V_m	基体体积分数
v/o	体积百分比
w/o	重量百分比

X	平行于纤维方向的铺层强度
Y	垂直于纤维方向的铺层强度
ε	应变
ρ	密度
σ	应力
σ_{xx}, σ_{yy}	应力张量的分量
φ	纤维与载荷取向间的夹角
AC	针状
AE	声发射技术
AES	俄歇电子能谱
ArQ	氩淬火
B. E. T.	Brunauer Emmett-Teller 吸附等温式
BAA	后烧结β退火和陈化处理
C. P.	工业纯
CF	碳纤维
CFRC	碳纤维增强碳
CFRPE	碳纤维增强聚乙烯
CPC	钙磷陶瓷
CVD	化学气相沉积
EA	等轴
EDXA	能量色散 X 射线分析
EELS	电子能量损失能谱
EL	伸长
EMP	电子微探针分析
EPR	电子顺磁共振
ESCA	光电子能谱
f. c. c.	面心立方
FCI	疲劳裂纹开始
FCPR	疲劳裂纹扩展率
FTIR	傅里叶变换红外光谱
GB	晶界
h. c. p.	六方密堆积
HA	羟基磷灰石
HAT	后烧结氢合金化处理
HDPE	高密度聚乙烯
HIP	热等静压加工
ISS	离子散射能谱
L	片晶
LDPE	低密度聚乙烯

LEED　低能电子衍射
LFCP　长程疲劳裂纹扩展
LTI　低温各向同性
MW　分子量
PAN　聚丙烯腈
PBMA　聚甲基丙烯酸丁酯
PEEK　聚醚醚酮
PM　粉末冶金术
PMMA　聚甲基丙烯酸甲酯
PPSF　多孔聚砜
PSF　聚砜
PTFE　聚四氟乙烯
RBS　卢瑟福离子背散射能谱
RH　相对湿度
SEM　扫描电子显微术
SEXAFS　表面延伸 X 射线吸收精细结构
SFCP　短程疲劳裂纹扩展
SIMS　次级离子质谱
STM　扫描隧道显微术
TCP　磷酸三钙
TEM　透射电子显微术
UCS　极限压缩强度
UHMWPE　超高分子量聚乙烯
UTS　极限拉伸强度
WQ　水淬火
XPS　X 射线光电子能谱
YPSZ　氧化钇部分稳定氧化锆

· p. 33 ·

2.1 引　言

2.1.1 关节置换的目的

近四分之一世纪以来,全关节置换已经改善了成千上万人的生活质量。骨性关节炎、类风湿性关节炎、无血性骨坏死、骨肿瘤和创伤等衰弱性疾病都可用假体置换来治疗。这一手术治疗消除了病人疼痛,恢复了关节的活动能力和功能。

鉴于关节置换术的临床目的是缓解疼痛和提高关节的活动性,其设计目标应该是为周围骨提供尽可能接近正常生理条件的应力,以使骨和假体材料的完整性和功能性能保持相当长一段时间(超过 10 年)。适合于关节置换的材料应能很好地被机体接受,并能在侵蚀性的环境中承受周期性的负载。

第一例全髋关节置换术是在 1938 年由 Wiles 完成的(Morscher,1984)。早期的全关节置换是将假体嵌入骨髓腔中,或用螺钉固定到骨上(Moore 和 Bohlman,1943)。由于机械固定引起的界面刚度不足以及在骨内的应力集中,最终将导致松动。20 年后,Charnley (1960)采用聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)作为一种粘合剂把假体固定到骨上。PMMA(或骨水泥)的引进,使关节置换外科有了新的发展。在植入体与骨之间的骨水泥层能更好地将应力传递到骨。这减轻了疼痛,并延长了人工关节的使用时间。最近,对无骨水泥的固定又重新受到关注,即使用有粗糙表面或多孔表面的假体(Galante 等,1971;Hirschhorn 和 Reynolds,1969;Hulbert 等,1970;Welsh 等,1971)。

历史上,关节置换的发展是试图在现有的材料选择和设计的条件下获得各部分之间更好的界面结合和应力传递。界面的完整性取决于一系列因素。应力的大小和分布、组织的塑建及再塑建、组织对植入材料的反应、手术时的创伤、以及由于功能性负载导致的骨与植入体之间的相对活动等都将影响界面的完整性(Crowninshield 等,1980;Delport 等,1984;Ducheyne 等,1978;Engh 和 Bobyn,1988;Ferguson 等,1960;Huiskes,1984;Klawitter 和 Hulbert,1971;Lanyon 等,1981)。因此,全关节置换的工程技术分析是非常复杂和多学科交叉的,包括材料研制与力学、化学、表面科学研究,以及考虑环境和生物因素的影响。并且,各方面都不应作为单独的设计参数来对待,必须把它们放在一起来综合考虑(图 2-1)。

以前的工作已经揭示了为使全关节假体成功所需要的参数,其中的一些相关因素是:

(1) 植入体、粘合剂和(或)涂层的力学性能(Cook 等,1984,1988a;Freitag 和 Cannon,1976,1977;Kohn 和 Ducheyne,1990b,1990c;Pilliar 和 Weatherly,1986;Sih 和 Berman,1980;Yue 等,1984);

(2) 组织附着到植入体上的机制(Albrektsson 等,1983;Ducheyne 等,1980;Galante 等,1971;Welsh 等,1971);

· p. 34 ·

(3) 植入材料和(或)涂层的表面状态(Albrektsson 等,1983;Healy 和 Ducheyne,1990a,1990b;Thomas 等,1985);

(4) 粘合剂和(或)涂层与基体的粘附(Filiaggi 和 Pilliar,1989;Kohn 等,1989,1991c;

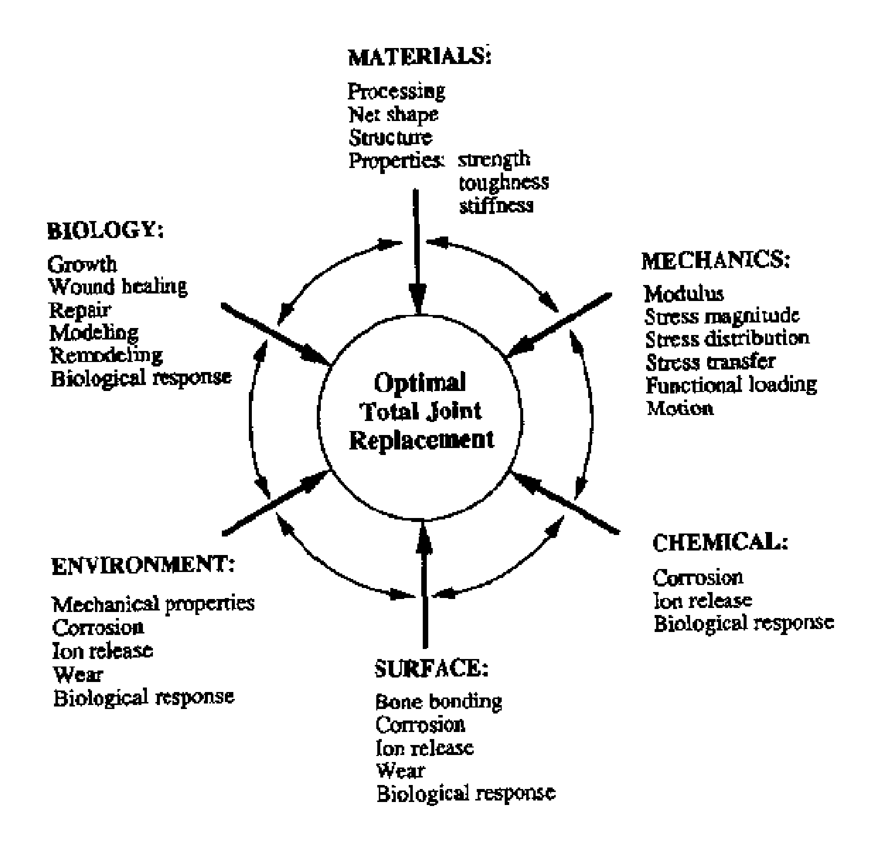


图 2-1　影响全关节置换成功的多种因素示意

Manley 等,1985a,1985b;Raab 等,1982);

(5) 表面孔隙的大小、形态和分布(Bobyn 等,1980;Clemow 等,1981;Klawitter 和 Hulbert,1971;Klawitter 等,1976);

(6) 周围组织的力学性能和活性(Ducheyne 等,1978;Klawitter 和 Hulbert,1971;Lanyon 等,1981);

(7) 早期的稳定性和对组织附着、长上以及长入的刺激(Anderson 等,1984;Berry 等,1986;Dallant 等,1987;Delport 等,1984;Ducheyne 等,1980;Martens 等,1980;Pilliar 等,1986a);

(8) 基体、粘合剂、涂层和组织的弹性特征(Ducheyne 等,1978;Ducheyne,1984;Engh 和 Bobyn,1988;Huiskes,1984;Rohlmann 等,1988);

(9) 负载的类型和负载的影响(Bobyn 等,1980;Ducheyne 等,1977;Heck 等,1986;Hedley 等,1982);

(10) 植入体的设计(Bobyn 等,1987;Crowninshield 等,1980;Engh 和 Bobyn,1988);

(11) 材料的生物学反应(Black,1981;Ferguson 等,1960;Woodman 等,1984);

(12) 必要时修正手术的问题(Engh 和 Bobyn,1988)。

2.1.2 用于骨和关节置换的材料

· p. 35 ·

因为人体关节置换的复杂性,没有一种材料或一类材料是万能的。典型的植入系统需要多种材料去完成同一功能的不同方面,如负重、联结和粘合等。金属、陶瓷、聚合物和复

合材料等各种材料都在使用，很多时候是互相结合使用的(表 2-1)。对这些材料的每一种类的材料科学基本概念及其在全关节置换中的用途和功能的详细讨论构成了本章的主要内容。金属、陶瓷、聚合物和复合材料将分别在本章的 2.2～2.5 节讨论，重点将放在加工、组成、结构和性能之间的最佳协同上。

表 2-1　用于全关节置换的主要材料

材料	应用
金属	
不锈钢 316L	股骨柄、股骨头
碳基合金：	多孔涂层、股骨柄、股骨头、胫骨成分、股骨成分
铸造钴-铬-钼	
加工钴-镍-铬-钼	
加工钴-铬-钨-镍	
钛基材料	
工业纯钛	多孔涂层，陶瓷和聚甲基丙烯酸甲酯复合材料中第二相成分
Ti-6Al-4V	股骨柄、股骨头，胫骨成分，股骨成分，多孔涂层
Ti-5Al-2.5Fe	股骨柄、股骨头
Ti-6Al-7Nb	股骨柄、股骨头
陶瓷	
生物惰性陶瓷	
碳	在金属股骨头上的涂层，复合材料和骨水泥中的第二相成分
铝	股骨板，股骨头，髋臼杯
生物活性陶瓷	
钙-磷	在金属和陶瓷股骨柄的涂层，支架材料，甲基丙烯酸甲酯和超高分子量聚乙烯复合材料中的第二相成分。
生物玻璃	在金属或陶瓷股骨柄上的多孔涂层
聚合物	
甲基丙烯酸甲酯	骨水泥
超高分子量聚乙烯	髋臼杯，胫骨体，髌骨成分，在金属股骨
/高密度聚乙烯	柄上的多孔涂层
聚砜	股骨柄，在金属股骨柄上的多孔涂层
聚四氟乙烯	股骨柄，在金属股骨柄上的多孔涂层
复合材料	股骨柄
聚合物基：	
聚砜/碳	
聚碳酸酯/碳	
聚砜/Kevlar	
聚碳酸酯/Kevlar	
陶瓷基：	
碳/碳	

2.1.3 植入系统

• p. 36 •

全关节置换的分类取决于固定植入体到周围组织的方式。一般来说，依据植入体是通过粘合剂来稳定、或是通过植入体表面与组织之间的直接接触来稳定，可以将植入体分为骨水泥型和无骨水泥型。

2.1.3.1 骨水泥型全关节置换

如图 2-2 中简要示意的那样，典型的骨水泥型植入系统是用聚合物(PMMA)骨水泥将一个金属的股骨柄(不锈钢，钴铬合金或钛合金)固定到股骨髓腔内。金属股骨头与聚合物(超高分子量聚乙烯，UHMWPE)髋臼杯联结，髋臼杯也是用 PMMA 固定的。将应力从骨盆传递到股骨上是两骨之间的材料、各种材料之间的界面以及组织与材料之间的界面的主要功能。

骨水泥型全关节置换超过 10 年的长期临床效果在老年的(65 岁以上)和久坐的人群中是好的，松动率和返修率每年仅 1%～2%(Charnley 和 Cupic，1973；Charnley，1979；Salvati 等，1981；Stauffer，1982)。骨水泥型全关节置换期望的和可接受的标准是接受者的 90%～95%能持续行使功能，无疼痛，置换后 10 年内不需要重换。人们也采用这种置换 10 年后有 90%～95%成功的临床标准来评价其假体系统。

因为关节假体的成功率高，自 1970 年以来，每年所作的关节置换的数量增长了一倍多(Morscher，1984)。在老年人中关节置换手术的成功，使假体迅速地使用于青壮年(小于 50 岁)和多动型患者。骨水泥型全关节置换手术在年轻病人中的成功率较低(Chandler 等，1981；Collis，1984；Dorr 等，1983)。已有报告显示，在 30 岁以下的年轻病人中，放射照片检查出的失败率在手术后 5 年就高达 57%(Chandler 等，1981)。

图 2-2 骨水泥型全关节置换构成示意。(1)皮质骨，(2，2a)小梁骨，(3，3a)骨水泥，(4)金属柄，(4a)金属髋臼杯衬，(5)聚乙烯髋臼杯[引自 Topoleski (1990)]

• p. 37 •

假体植入的数量不断增加，需要更长期假体固定的年轻群体也在加入，重新置换的数量以两倍于初次置换的速度增长(Morscher，1984)。另外，关节重新置换后的植入体松动的发生率比初次关节置换要高(Callaghan 等，1985；Kavanagh 等，1985；Pellicci 等，1985)。据报道，用放射照相方法测定的股骨松动仅仅在手术后四五年就高达 44%(Kavanagh 等，1985)。

很多文献证明材料和力学因素导致了骨水泥型全关节置换的失败(Chao 和 Coventry，1981；Charnley，1979；Galante，1980；Gruen 等，1979；Harris 等，1982)。固位松动和假体系统的失败可能是由于假体材料或骨水泥的失效、骨的再建和(或)磨损以及其它细微的碎片引起的(Chao 和 Coventry，1981；Ducheyne 等，1975；Galante，1980；Rostoker 等，

1978；Cameron 和 McNeice，1980；Gruen 等，1979；Topoleski 等，1990a；Charnley，1979；Harris 等，1982；Agins 等，1988；Campbell 等，1990）。

要克服这些潜在的失败因素，在固位方面的改善已集中在以下几个方面进行探索：①骨水泥，②假体和③界面。骨水泥及其性能的讨论见本章 2.4.2 节。通过先进材料的发展和更精确的设计，假体的性能已经有所改善。冶金术的发展和高性能的陶瓷、聚合物和复合材料的使用将分别在本章 2.2 和 2.5 中讨论。

改善固位的第三个方法是完全地放弃骨水泥，使固定依赖于组织与植入体形成结合并始终维持这种结合的能力。为了这个目的，已经发展了无骨水泥固定的方法（Galante 等，1971；Ducheyne，1984；Hulbert 等，1970；Pilliar，1983，1987；Spector，1982）。

2.1.3.2 无骨水泥型全关节置换

无骨水泥固定是通过植入体和周围组织间所建立的相互配合来实现的。骨水泥型植入系统和无骨水泥系统的本质不同在于达到假体稳定所需要的时间。在骨水泥型植入系统中，固定在手术后几乎能立即达到。而在无骨水泥植入系统中，在假体负重之前必须发生组织与假体的整合。因此，理想的无骨水泥植入系统应该是组织整合需要的时间最短，而界面的稳定性最大。

理想的植入材料应该能促进正常组织在材料表面生长，并形成能长时间负重的连续界面（Ducheyne 等，1987）。影响形成这种界面的因素包括材料的整体和表面性质、界面移动及组织反应（Ducheyne，1987）。

• p. 38 •

无骨水泥固定通过以下 3 种形式实现：①表面活性材料；②表面织构材料；③多孔涂层材料。表面活性材料通过组织与生物活性植入体表面间的化学反应达到固定（Hench 等，1972；Ducheyne 等，1980），这种类型的材料将在本章 2.2.2 节中详细讨论。在表面织构材料中，骨长入有沟槽或织构的金属（Lord 和 Bancel，1983；Merget 和 Aldinger，1985）或聚合物植入体的表面（Homsy 等，1972；Spector，1982；Spector 等，1983）。

在第三种形式中，可能是骨长入多孔或多孔涂层材料的孔隙中。多孔涂层可由以下几种材料制成：聚合物——Proplast（碳增强的聚四氟乙烯）（Homsy 等，1972；Spector 等，1979；Tullos 等，1984）、聚砜（DeMane 等，1987；Spector 等，1978，1983）、聚乙烯（Klawitter 等，1976；Spector 等，1976，1979）和聚甲基丙烯酸甲酯（Rijke 等，1977）；陶瓷— Cerosium（Smith，1963）和铝酸钙（Klawitter 和 Hulbert，1971）；金属— 不锈钢（Ducheyne 等，1974）、钴基合金（Hirschhorn 和 Reynolds，1969；Welsh 等，1971）和钛基合金（Ducheyne 等，1983；Galante 等，1971）。

多孔金属涂层由粉粒（Welsh 等，1971）、纤维（Galante 等，1971）、细丝（Ducheyne 等，1983；Ducheyne 和 Martens，1986）或其它多孔堆积体（Hahn 和 Palich，1970；Nilles 等，1973）制成，它们是经机械或化学方式结合到致密的金属基体上形成的。多孔金属和聚合物将分别在本章 2.2 节和 2.4 节中详细讨论。

多孔涂层假体通过骨和多孔表面之间产生的嵌合提供固定（Bobyn 等，1980；Galante 等，1971；Pilliar 等，1975）。这种多孔涂层系统显示了比其它的固定类型更高的骨-金属剪切强度（Bobyn 等，1980；Clemow 等 1981；Cook 等，1985；Keller 等，1980；Kusleika 和

Stupp,1983;Manley 等,1985b)。大量研究表明,增加界面的剪切强度能使应力更好地从植入体传递到周围骨,使植入体和骨之间有更均匀的应力分布,并降低植入体上的应力(Huiskes,1984;Pilliar 等,1975;Pilliar 和 Bratina,1980)。原则上讲,一个强的界面结合会减少植入体松动的趋势。然而还没有长期的(超过 10 年)多孔涂层假体的临床研究,无骨水泥固定的长期效果是否优于骨水泥固定还尚待确定。

最近又提出了另外两种对植入体固定有意义的材料学概念。首先是在多孔表面上使用活性生物陶瓷涂层促进组织生长(Ducheyne 等,1980);其次,复合材料由于其与金属材料相比有较低弹性模量的优点而受到关注。复合植入体因此被认为具有比金属植入体更好的应力分布和较小的因组织吸收而导致松动的趋势(Christel 等,1987;Latour,1989;Magee 等,1988)。

本章除了集中讨论材料本身以外,还将叙述材料科学如何对现有的植入体系统进行更好的分析而发展出更精确的植入体概念。

2.2 用于全关节置换的金属

• p. 39 •

植入材料可能会被腐蚀和(或)磨损,并产生微粒或碎屑,引起局部的和全身的生物反应。虽然金属具有关节置换中所需要的高强度和韧性,但它们比陶瓷或聚合物对电化学降解更敏感。因此,选择金属植入材料的基本标准是:所引起的生物反应应是最小的。由于力学和环境的共同要求,用于骨和关节重建的金属限制在以下 3 种:不锈钢(铁基)、钴基合金和钛基材料。由于它们都具有惰性氧化层,这些材料都能很好地被机体接受。这些金属的主要基本组分和少量的合金成分在通常情况下痕量是能被机体接受的。因为多数金属有特殊的生物作用,所以它们是很重要的。然而,较多量常不能被机体接受。因此,把植入材料的机械的和化学的损害减少到最低限度是主要的目标。

金属材料评述的第一部分将集中在关节置换手术中使用的各种金属的物理冶金学方面。第二部分讲述微结构对全关节置换的成功较为重要的物理和机械性能的影响。

2.2.1 加工与结构的关系

2.2.1.1 不锈钢

在医学和牙科中最广泛使用的不锈钢材料是 316L 不锈钢(ASTM F55,1982;ASTM F138,1986)。316L 不锈钢是一种奥氏体不锈钢,可经冷处理变硬。奥氏体相被镍稳定。这种钢比其它不锈钢的碳含量低(小于 0.03%)(表 2-2)。低碳含量使其在模拟生理环境的含盐和氯的环境中具有更好的抗腐蚀能力,这是因为低碳含量可减少晶界碳化物的形成,而晶界碳化物是植入后晶粒间腐蚀的多发位置。

• p. 40 •

含 2%~4%的钼能提高抗点腐蚀的能力,其抗腐蚀的可能机制是通过表面吸收钼酸根离子(MoO_4^{2-})而使表面重钝化(Pilliar 和 Weatherly,1986)。不锈钢最重要的合金成分是铬,至少需要有 12%的含量才能形成抗腐蚀所需要的钝性氧化铬层(Fontana 和 Greene,1967)。

表 2-2　关节置换用不锈钢的化学组成

元素	组成(百分重量)		
	316L(ASTM F 55(1982))	316L(ASTM F138(1968))	25Cr-7Ni-4Mo-N
C	0.03(最高)	0.03(最高)	0.02(最高)
Mn	2.00(最高)	2.00(最高)	·
P	0.03(最高)	0.024(最高)	—
S	0.03(最高)	0.010(最高)	—
Si	0.75(最高)	0.75(最高)	—
Cr	17.00～20.00	17.00～19.00	25.00
Ni	12.00～14.00	13.00～15.50	7.00
Mo	2.00～4.00	2.00～3.00	4.00
N	0.10(最高)	···	0.25
Cu	0.50(最高)	—	--
Fe	剩余含量	剩余含量	剩余含量

在限定范围以外的元素组成可能导致不理想的微结构，并损害物理和力学性能。例如，太高含量的钼会导致 σ 相(一种易碎的金属间化合物)的形成。铬含量超过 28%会引起晶界碳化铬($Cr_{23}C_6$)的沉积并导致局部碳化物附近的贫铬区域。这个贫铬区域相对于合金的其它部分是阳极区，其结果是在称之为敏化的过程中发生局部的晶粒间腐蚀。由于碳化物的形成温度是 450～900℃，不锈钢要在 950℃以上热处理，以避免碳扩散和碳化物形成。

316L 不锈钢的性能要求见表 2-3。316L 不锈钢的力学性能主要取决于冷处理工艺。由于完全退火的不锈钢的屈服强度和极限拉伸强度相对地较低(表 2-3)，这些材料要通过冷处理进行增强。然而，冷处理增强的同时也导致延展性降低。316L 不锈钢的疲劳强度遵从 Hall-Petch 关系式。因此，粗晶粒使结构变弱，并在髋关节假体的失效过程中反映出来(Rostoker 等，1978)。

表 2-3　不锈钢植入材料的静态力学性能

材质	屈服强度(MPa)	极限拉伸强度(MPa)	伸长率(%)	文献来源
淬火 316L	170	480	40	ASTM F55，F138
冷作 316L	310	655	28	ASTM F55，F138
25Cr-7Ni-4Mo-N	550	—	—	Cigada 等(1989)

不锈钢在体内会被腐蚀(Dobbs 和 Scales，1978；Sutow 和 Pollacke，1981)。铬氧化层的击穿电位接近于体内静止电位(Hoar 和 Mear，1966)。伴随腐蚀过程的是诸如 N^{2+}、Cr^{3-}和 Cr^{6+}等金属离子腐蚀产物的释放。这些离子可能产生局部的和全身的影响，并因此在假体松动中起作用。由于这个原因，同时也因为有更好的抗腐蚀能力的钴和钛合金的发展，现在不锈钢的使用一般限制在短暂性使用的器械(使用期约为 6～12 个月)中，如髓内柄、骨板、螺丝钉和骨钉等。

最近，又提出了一种高性能双相不锈钢(Cr25Ni7Mo4N)作为奥氏体不锈钢的替代物(Cigada 等，1989)。这种不锈钢具有由奥氏体和铁素体两者组成的双相结构。其钼和氮的含量比奥氏体钢更高(表 2-2)。因而更能抵抗点腐蚀和裂隙腐蚀。另外，在同样的冷处理条件下，双相不锈钢比奥氏体不锈钢有更高的屈服强度(表 2-3)。

2.2.1.2 钴基合金

钴基合金在医学中的应用是在其它领域中的广泛应用派生出来的，其性质已得到公认(Sullivan 等，1970)。两种钴基合金被广泛用于矫形外科植入体：铸造的 Co-Cr-Mo 合金(ASTM F75，1982)和锻造的 Co-W-Cr-Ni 合金(ASTM F90，1982)。还有一种被称为 MP35N 的合金(由于它在 425～650℃范围内具有多相性，且含 35%的镍而得名)，目前也在临床上使用。这三种合金的成分见表 2-4。

表 2-4 用于全关节置换的钴-铬合金的化学组成

元素	组成(wt%)		
	锻造型 Co-Cr Mo (ASTM F75(1982))	锻造型 Co-Cr-W-Ni (ASTM F90(1982))	锻造型 Co-Ni-Cr-Mo (ASTM F562(1984))
Cr	27.0—30.0	19.0—21.0	19.0—21.0
Mo	5.0—7.0	—	9.0—10.5
Ni	1.0(最高)	9.0—11.0	33.0—37.0
Fe	0.75(最高)	3.0(最高)	1.0(最高)
C	0.35(最高)	0.05—0.15	0.025(最高)
Si	1.0(最高)	0.40(最高)	0.15(最高)
Mn	1.0(最高)	1.0—2.0	0.15(最高)
P	—	0.04(最高)	0.015(最高)
S	—	0.03(最高)	0.010(最高)
W	—	14.0—16.0	—
Ti	—	—	1.0(最高)
Co	剩余含量	剩余含量	剩余含量

Co-Cr-Mo 合金是在 1350～1450℃条件下铸造的，具有非均匀的、粗颗粒的和带核的显微结构(图 2-3)。其枝状区域富含钴，而枝间区域则是 4 种成分的混合物，包括一个富含钴的 γ 相，一个富含铬的 $M_{23}C_6$ 相(M 可以为钴，铬或钼)，一个 M_7C_3 相和一个富含铬和钼的 σ 相(Clemow 和 Daniell，1979；Kilner 等，1982)，枝间的铸造孔隙率也与这种结构有关。

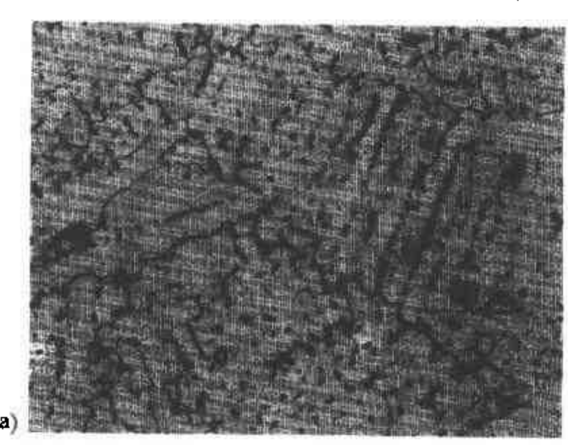
当加热至 890℃左右，Co-Cr-Mo 合金会发生同素异形相变，从六方密堆积(h.c.p.)结构转变成面心立方(f.c.c.)结构。这种相变是缓慢发生的，面心立方结构在冷却至室温后被保留下来。随后在温度低于 890℃陈化可导致六方密堆积带的形成，带中富含碳化物 $M_{23}C_6$(Pilliar 和 Weatherly，1986)。

Co-Cr-Mo 合金的低共熔点约 1235℃(Clemow 和 Daniell，1979；Kilner 等，1982)。当

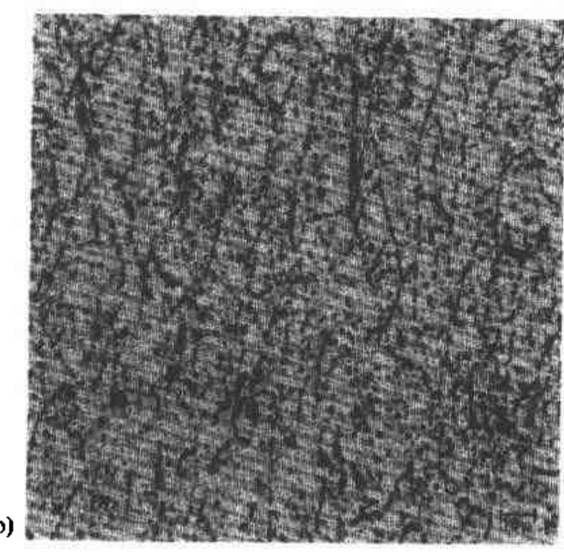
温度高于低共熔点时，会发生富含溶质区的局部熔化。冷却至低共熔点下则产生一种由晶界 σ，γ 和 $M_{23}C_6$ 三相组成的显微结构，这种结构使合金变脆。

• p. 42 •

由于枝间相与降低延性和抗腐蚀有关，因此铸造 Co-Cr-Mo 合金常常在 1225℃左右固溶退火。这种热处理导致 σ 相转变为 $M_{23}C_6$ 相，以及 $M_{23}C_6$ 相的部分溶解（Kilner 等，1982；Pilliar 和 Weatherly，1986）。Clemow 和 Daniell（1979）的研究证实，1225℃是退火的最佳温度，因为在这一温度下碳化物 $M_{23}C_6$ 迅速完全地转变为 M_6C 或 σ 相。固溶退火时间的延长（24～48h）产生均匀一致的显微结构（Kilner 等，1982）。退火温度高于 1240℃导致晶粒边缘熔融和第二相沉淀（Kilner 等，1982，1986）。为了避免低共熔相形成，退火必须低于低共熔温度。



(a)



(b)

图 2-3 （a）铸造型钴-铬-钼合金的显微结构（ASTM F75（1982））可见有晶相的析出和嵌段碳化物（57×）[Pillar and Weatherly（1986）经许可引自 CRC Critical Reviews in Biocompatibility 1，371－403：Williams，D. F.（Ed.）. Copyright CRC Press，Inc.，Boca Raton，FL]；（b）锻造型钴-铬-钼合金的显微结构（ASTM F90（1982）），可见奥氏体细晶组织和分散良好的细小嵌段碳化物（365×）（Semltisch（1984）[经许可复制自：Metal and Ceramic Biomaterials Vol. Ⅱ-Strength and Surface：Duchcyne，P.，Hostings，G. W.（Eds.）. Copyright CRC Press，Inc.，Boca Raton，FL）]

锻造的钴-铬合金具有面心立方晶体结构，其显微结构为奥氏体（图 2-3b）。650℃以上的热锻造导致晶粒伸长，没有奥氏体结构的再结晶；而低于 650℃的冷锻造导致六方密堆积结构的 ε 相形成。总而言之，嵌段碳化物锻造比铸造具有的晶粒尺寸更小和分散更细。

MP35N 合金同样具有晶粒细化的奥氏体结构。这种合金在 650℃左右也发生六方密堆积结构向面心立方结构的转变。当温度在 425～650℃时，这两相结构共同存在。同铸造的 Co-Cr-Mo 合金相似，冷却至相变温度以下，低温面心立方结构大部分得以保留，相变产物只存在于狭窄的六方密堆积带中。在两相共存区陈化则导致 Co_3Mo 沉淀物在六方密堆积带中形成。

• p. 43 •

2.2.1.3 钛基材料

具有高强度、耐电化学腐蚀、良好的生物相容性和较低模量的钛基材料是矫形外科中制备负重修复体的优质合金。由于一些在航天材料中所需要的特性在医疗器械中同样适用，所以众多关于钛

及其合金的文献促进了全关节置换术的发展。商用纯钛(表 2-5)并不能提供医用负重材料所需的强度,但可广泛用于表面涂层和种植牙等领域。下列几种(α+β)型钛合金提供了足够的强度和抗腐蚀能力:Ti-6Al-4V(ASTM F136,1984)(表 2-5),Ti-5Al-2.5Fe(Merget 和 Aldinger,1985)和 Ti-6Al-7Nb (Zweymuller 等,1988)。在这些合金中,只有 Ti-6Al-4V 被广泛应用,因此本节的讨论重点将针对 Ti 6Al-4V。

表 2-5 商用纯钛(c. p.)及 Ti6Al4V 的化学组成(wt%)

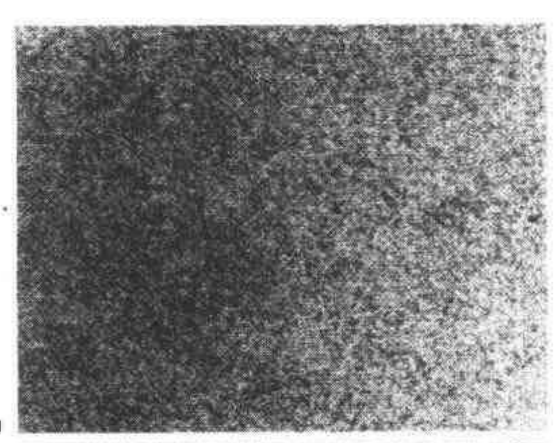
元素	C. P. Ti(1 级)(ASTM F67 (1983))	Ti-6Al-V (ASTM F136 (1984))
N	0.03(最高)	0.05(最高)
C	0.10(最高)	0.08(最高)
H	0.0125(最高)	0.012(最高)
Fe	0.20(最高)	0.25(最高)
O	0.18(最高)	0.13(最高)
Al	—	5.50~6.50
V		3.50~4.50
Ti	剩余含量	剩余含量

在室温下,Ti-6Al-4V 是一种 α+β 型双相合金。在 975℃左右,同素异形相变反应使得双相性微结构转变为单相体心立方系结构(b. c. c)的 β 合金。热机械处理的方式决定着 α 相和 β 相的相对含量和形态,并产生不同的显微结构和机械性能。

根据热加工处理的温度是否高于或低于 β 相变温度以及材料冷却的速度,可以将显微结构分为 6 种类型:(1)等轴型;(2)层片型;(3)马氏体型;(4)双晶型(bimodal);(5)固溶加陈化处理陈化型显微结构;(6)氢合金化显微结构。其中,等轴型、层片型,固溶加陈化处理型以及氢合金化型在植入材料学领域应用前景广泛。

在 700~950℃范围内锻造后,低于 β 相变温度(典型温度位于 700℃左右)的热处理可产生再结晶的显微结构,即精细等轴的 α 晶粒,初生 α 晶粒周围弥散着 β 晶粒[图 2-4(a)]。等轴型显微结构的特征为晶粒细小(3~10μm)、圆形、纵横比近似于

(a)



(b)



(c)

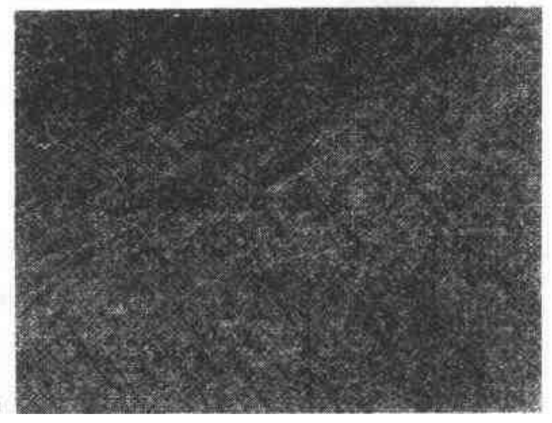


图 2-4 Ti-6Al-4V 的显微结构(112×):(a)等轴型;(b)层片型(1300℃下 β 淬火 4h);(c)氢合金化处理(氢气氛中 850°0.5h,真空中 650°下 16h)。等轴显微结构表现为细小的、圆形 α 晶粒,其纵横比近似于 1,且有 β 晶粒分散于 α 晶界中,层片型则是 α 层片分散于具有 α 晶界 β 基体中,氢合金化处理的显微结构表现为精细的、规整的(α+β)微结构,类似降低的纵横比的 Widmanstätten 微结构

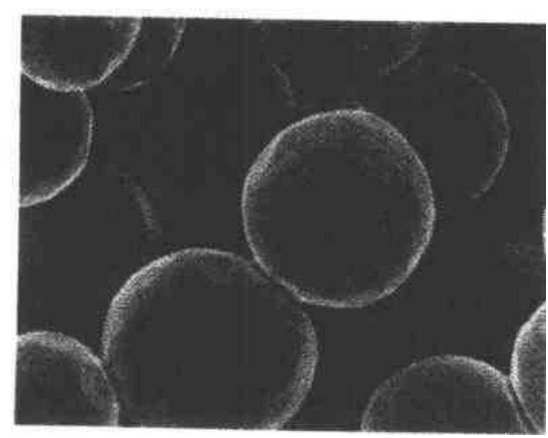
1。这一典型的显微结构被推荐用于制备 Ti-6Al-4V 外科植入物(ASTM F136,1984)。
·p.44·

高于β相变温度的热处理可产生若干种不同的显微结构,其决定因素主要为(α+β)区域内的冷却速率。当由β相到(α+β)相(β退火)采用缓慢冷却方式时,例如空气冷却或随炉冷却,可形成(α+β)相的层片型显微结构,有时也被称为 Widmanstätten α 型或针状 α 型[图 2-4(b)]。铸造的和高温烧结的(多孔涂层的)Ti-6Al-4V 也可产生层片型显微结构。一旦冷却至(α+β)区域,粗糙的似盘的 α 晶粒(α 片晶,厚 5~20μm)呈平行取向,从 α 晶界(GBα)上成核,形成 α 晶簇。α 晶簇的大小和形状则由原来的 β 晶界所决定。α 晶层也在原来的 β 晶粒内成核,且为残留的 β 相所围绕。β 相的厚度与连续性由冷却速度和固溶物含量所决定(Hammond 和 Nutting,1977)。成核数和生长速率及晶簇的大小则由热循环和淬火速度决定。

常用于精化层片型显微结构的热处理方式是稍高于 β 相变温度(如 1000~1050℃)的固溶处理,随后在高温下(α+β)相共存状态中陈化(如 800~950℃)(Cook 等,1988a;Ducheyne 等,1987a;Eylon 等,1985)。这种处理方式能精化片晶板的厚度,但并没有真正打碎显微结构中的层片。最佳的处理方式应产生精细的 α 层片结构位于碎化的 β 基质中,也就是被称之为碎化结构处理(Eylon 等,1985)。

Ti-6Al-4V 显微结构中的第四型是由化学合金化的方式产生的(Eylon 等,1989;Kerr 等,1980;Kohn 和 Ducheyne,1990a,b;Levin 等,1985;Soltesz 等,1985;Vogt 等,1984;Yolton 等,1989)。这类显微结构是通过一个多步热化学处理程序来实现的,其中使用氢作为一种临时的合金化元素。一个关键的步骤是共析分解反应,在此步骤中共析 α 晶核由原来 β 晶粒而来(Kerr 等,1980;Kohn 和 Ducheyne,1990a)。共析分解反应的发生是由于氢作为 β 相的稳定剂,降低了 β 相变的温度,这使得共析分解相变在热力学上是有利的。
·p.45·

有关氢合金化处理显微结构的物理冶金术以及产生这种显微结构的相变反应,最近已有描述(Kohn 和 Ducheyne,1990a)。产生的显微结构[图 2-4(c)]具有 α 晶粒的尺寸(小于 1μm)、纵横比近于 1 和不连续的 GBα 等特点,而这些也是使疲劳强度增加的显微结构特征。


图 2-5 多孔钛表面的扫描电镜术观察粉末微球直径约 300μm(90×)

2.2.1.4 *多孔金属*

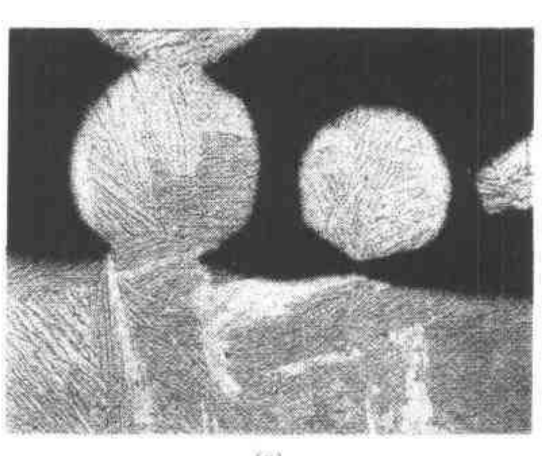
钴-铬合金和钛基多孔金属涂层采用粉末球(Welsh 等,1971)、纤维(Galante 等,1971)、金属(Ducheyne 等,1974,1983)或其它的多孔凝聚物(Hahn 和 Palich,1970;Nilles 等,1973)制备而成。这些材料通过机械或化学方法粘结在致密的金属基体表面,从而产生多种不均匀的多孔表面形态(图 2-5)。

多孔涂层的钴铬钼合金是通过将直径 100~300μm 的钴铬钼粉末微球在 1200~1300℃下与钴铬钼基体烧结 1~3h 而制成

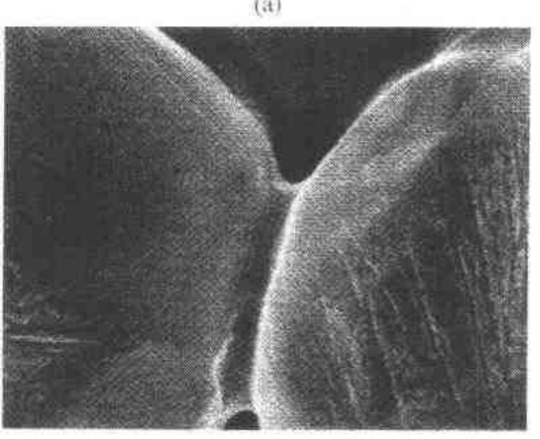
的。由于烧结的温度高于低共熔点(Clemow 和 Daniell,1979;Kilner 等,1982),局部的熔化加速了颗粒的键合反应。然而正如前文所讨论过的,在这一温度范围内的加工处理可导致低共熔相的形成和晶界碳化。涂层对于 Ti-6Al-4V 而言,为了产生足够的能量将其与基体键合在一起,常需采用 1200~1400℃的烧结温度(Pilliar,1983)。在这一温度范围内,钛与其合金的键合是通过固态扩散实现的。1200~1400℃的温度范围高于 Ti-6Al-4V 的 β 相变温度,产生粗的(α+β)层片型显微结构(图 2-6a)。高温烧结的另一影响是热侵蚀(图 2-6b)和表面点蚀(图 2-6c)。这些显微结构和表面现象导致疲劳强度的普遍降低(参见 2.2.2.2 节)。

纤维或金属丝网涂层可通过加压烧结的方法与基体键合,这种技术采用温度与压力相结合的方式来提供扩散和烧结所需要的能量。同传统的烧结方法相比,采用压力作为激活剂后所需的烧结温度降低了。所以,Ti-6Al-4V 能够在低于 α+β 向 β 相转变的相变温度下烧结(Ducheyne 等,1983;Ducheyne 和 Martens,1986)。由于采用亚 β 相变烧结温度,因此,保留了等轴型的显微结构。加压烧结最适宜于纤维或金属丝网涂层制作。其它的多孔表面,如用粉末微球制备的在加压状态下可产生密度增高现象,从而使孔隙率降至骨长入假体所必需的最低水平。

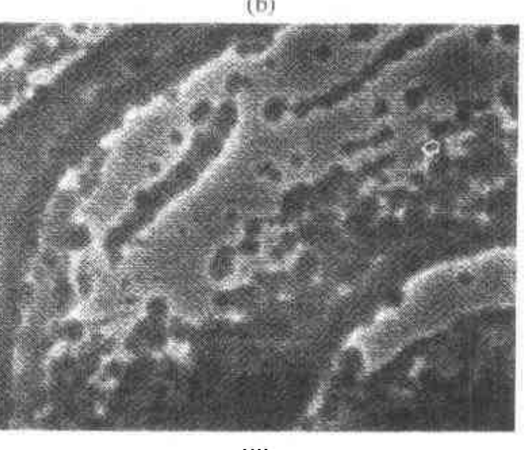
· p. 46 ·



(a)



(b)



(c)

图 2-6 多孔涂层的层片型钛六铝四钒的微结构(112×):(a)在 β 相变温度上烧结导致层片型显微组织的形成;(b,c)商用 β 烧结商用纯钛微球的扫描电镜显微图像,其中(b)为热蚀刻(384×),(c)为表面点蚀(1500×)

2.2.2 植入金属的性质:结构-性能关系

这一节中,我们将讨论 3 种对于保证全关节置换长期成功最重要的性能:(1)机械性能;(2)抗腐蚀性能;(3)耐磨损性能。有关机械性能的讨论将着重于疲劳强度,而抗腐蚀和耐磨损性能的讨论将着重于它们在机体对植入物的生物反应中的重要性。这些性能上的缺陷已被众多研究证实是易导致全关节置换术失败的原因(Chao 和 Coventry,1981;Charnley,1979,Galante,1980;Gruen 等,1979;Harris 等,1982)。

2.2.2.1 机械性能

由于对关节假体较长使用次数的要求($N>10^7$),高循环疲劳强度成为金属植入物最重要的机械性能。对于一种表面光滑的材料而言,其大部分(80%~90%)的高循环疲劳寿命都消耗于产生疲劳裂纹(Frost 等,1974)。因此,很多阻止裂纹成核的因素导致良好的高循环疲劳强度。

钴-铬合金

钴基合金的机械性能已得到公认(Sullivan 等,1970),见表 2-6。较高的极限拉伸强度和循环疲劳强度使这种合金成为最早应用于关节重建的合金体系。

• p.47 •

表 2-6 钴-铬合金的静态力学性能

材料	屈服强度(MPa)	极限拉伸强度(MPa)	伸长率(%)
铸造型 Co-Cr-Mo	450(最低)	655(最低)	8(最低)
(ASTM F75(1982))			
锻造型 Co-Cr-W-Ni (ASTM F90(1982))			
淬火后	310(最低)	860(最低)	30(最低)
锻造型 Co-Ni-Cr-Mo(ASTM F562 (1984))			
溶液淬火	241~448	793~1000	50(最低)
冷作	1586(最低)	1793(最低)	8(最低)

铸造钴铬钼材料中粗粒大小和枝状结构间的碳化物以及 σ 相的存在,使得此种合金的强度和延性均受到限制(Sullivan 等,1970;Pilliar 和 Weatherly,1986)。所以,铸造钴-铬-钼合金植入物多采用固溶处理退火。若处理过程和化学成分均得到严格的控制,这种固溶退火能增强材料的屈服强度和延性。从理论上讲,这种增强机制是相变碳化物的增强效果。所以,适时退火可引起碳化物完全溶解,导致疲劳强度的降低(Pilliar 和 Weatherly,1986)。一般情况下,此种合金的屈服和疲劳强度是由碳、铬和钼原子抑制位错运动的能力决定的(Pilliar 和 Weatherly,1986)。

Kilner 等(1986)报道缓慢冷却至低于初期溶化出现所需的温度能使延性增高。Kilner 等(1986)和 Spires 等(1987)还同时发现碳含量的降低也能使延生增高。然而,这些延性的增高是以屈服强度的降低为代价的。一般来说,过剩的晶界碳化物使延性降低,而无晶界碳化物结构却显著降低屈服强度和拉伸强度。低于 890℃的陈化处理可导致富含 $M_{23}C_6$ 的六方密堆积带的形成,从而产生较高的屈服强度(Pilliar 和 Weatherly,1986)。但是,增加其强度却伴随延性降低,所以这种处理是有局限性的。

在 MP35N 合金中,六方密堆积带占据的空间和宽度决定了合金的拉伸性能。这种合金在双相区中的陈化处理可导致 Co_3Mo 在六方密堆积带中沉积,从而抑制其塑性流动(Pilliar 和 Weatherly,1986)。MP35N 合金在低于 900℃的再结晶温度下加工处理也能增加其强度。

一系列的研究揭示出氮在增强铸造型钴-铬-钼合金强度中的作用。Cohen 等(1978)

证实晶粒内的碳-氮沉淀物使合金的屈服强度增加。Kilner 等(1987)和 Dempsey 等(1987)证实氮扩散于γ相的间隙里,增加合金屈服强度,而不影响延性。

· p.48 ·

关于微结构对于钴-铬合金疲劳强度的影响不如其对拉伸强度的影响研究的那么透彻。Dobbs 和 Robertson(1983)报道铸造和铸造固溶处理合金的中值疲劳寿命仅有微小差异。与之相近似,Spires 等(1987)也发现固溶退火只能使高循环疲劳强度略有增高。加入氮元素后,屈服强度可增高,而疲劳强度并不升高(Dempsey 等,1987)。

热等静压加工(HIP)能通过降低孔隙率和消除晶界碳化物来增加铸造后合金的疲劳强度(Georgette 和 Davidson,1986;Hodge 和 Lee,1975;Spires 等,1987)。使用这一加工技术是很重要的,因为 Co-Cr-Mo 合金股骨干植入体内失败的一个关键因素就是出现于铸造缺陷处的疲劳裂纹(Ducheyne 等,1975;Galante 等,1975)。

锻造型 Co-Cr-Mo 合金的机械性能优于铸造型和铸造固溶型,这是由于锻造合金具有更精细的晶粒和更均匀的显微结构(Davine 和 Wulff,1975)。

Ti-6Al-4V

Ti-6Al-4V 的高循环疲劳强度曾被广泛地研究(Ducheyne 等,1987a;Eylon 等,1985;Iman 和 Gilmore,1983;Kohn 和 Ducheyne,1990b;Lutjering 和 Gysler,1985;Margolin 等,1980;Peters 等,1980;Soltesz 等,1985;Stubbington 和 Bowen,1974;Stubbington,1976)(表 2-7)。$\alpha+\beta$ 钛合金的机械性能是由 α 相的含量、大小、形状和形貌尺寸以及 α/β 界面的密度决定的(Lucas 和 Konieczny,1971;Margolin 等,1980;Peters 等,1980;Stubbington 和 Bowen,1974)。

· p.49 ·

Stubbington 和 Bowen(1974)报道了在高应力状态下横穿晶粒或横穿界面的开裂。在低应力、高循环的加载方式下,疲劳裂纹最先在 α/β 界面和晶界开始。具有较小 α 晶粒尺寸(<20μm)、分散均匀的 β 相和较小 α/β 界面区域的显微结构,例如等轴型和氢合金化显微结构,能有效阻止疲劳裂纹的产生,拥有最高的高循环疲劳强度(500~700MPa)(Lucas 和 Konieczny,1971;Peters 等,1980;Soltesz 等,1985;Stubbington 和 Bowen,1974)。这是由于 α 晶粒尺寸的减小能降低可逆性滑动长度,同时 β 相体积百分比的缩减能降低 α/β 界面的长度和密度。

· p.50 ·

层片型显微结构由于具有较大的 α/β 界面面积和更有序的晶簇,使其疲劳强度(300~500MPa)低于等轴型或氢合金化显微结构(表 2-7)。在层片型显微结构中,由于 α 相与 β 相之间的晶体学联系,滑动很容易从一个晶片传递到另一个晶片,因此有效的滑动长度是整个晶簇而非单个晶粒的大小(Margolin 等,1980;Stubbington 和 Bowen,1974)。滑动长度的增加引起应变增强,导致低的疲劳裂纹形成能力和疲劳强度。

氢合金化处理打碎了 GBα 的连续性和晶簇结构,生成一均匀性显微结构,由嵌在不连续的 β 基质中细化的 α 晶粒组成。这些显微结构形态的变化导致屈服强度(974~1119MPa)、极限拉伸强度(1025~1152MPa)和疲劳强度(643~669MPa)的显著增高,而层片型显微结构的上述值相应为902MPa,994MPa,497MPa,等轴型显微结构的上述值

表 2-7 Ti-6Al-4V 的高循环疲劳强度

文 献	测 试 条 件	热处理/显微结构	疲劳强度(MPa)
Cook 等	旋转弯曲,167Hz,$N=5\times10^7$,	锻造	617
(1984)	概率法	β烧结(1250℃-2h)	377
(1988a)	旋转弯曲,$N=5\times10^7$,	锻造	688
Cook 等	概率法	β烧结	394
		简单酸化[1a]	488
		精确酸化[1b]	494
Eylon 等	拉伸-拉伸,5Hz,$R=0.1$,$N=10^7$	浇铸成型	276
(1985)		浇铸+热等静压	414
		浇铸+HT[2a]	372
		浇铸+热等静压+HT	324
		浇铸+BUS[2b]	414
		浇铸+热等静压+BUS	552~690
Kohn 和	旋转梁,100Hz,$R=-1$,	等轴型	592
Ducheyne	$N=10^7$	层片型	497
(1990b)		HAT-1[3a]	669
		HAT-3[3b]	643
Levin 等	拉伸-拉伸,5Hz,$R=0.1$,$N=10^7$	浇铸成型	276
(1985)		浇铸+Q-HDH[4a]	411
		粉末冶金+热等静压	483
		粉末冶金+热等静压+HVC[4b]	552
		粉末冶金+热等静压+Q-HDH	690
Lutjering 等	$R=-1$,$N=10^7$	简单片层	483
(1985)		简单等轴	500
		精细片层	617
		精细等轴	634
		双相	675
Peters 等	拉伸-压缩,80Hz,$R=-1$,	精细等轴	625
(1980)		简单等轴	500
		双相	675
Soltesz 等	轴向疲劳,30Hz,$N=10^7$	843℃-2h 氩气氛淬火	427
(1985)		1016℃-1h-STA	565
		CST[5]	483~821
Stubbington	旋转悬臂梁,$N=10^7$	β退火(1030℃炉冷至800℃空气冷却)	440
和 Bowen		α/β还原(操作温度650~800℃)	
(1974)		700℃退火	700
Yue 等	旋转弯曲,50Hz,$N=10^7$	锻造	625
(1984)		β烧结(1250℃-3h)	500

1a:1250℃-2h-慢速冷却。

1b:1250℃-2h-慢速冷却/氩气氛淬火/(α+β)退火-4h-氩气氛淬火。

2a:HT——1005℃-1h-水淬/760℃-1h-空气冷却。

2b:BUS——1025℃-20min-水淬/815℃-24h-空气冷却。

3a:HAT-1——850℃-0.5h,氢气炉中冷却/650℃-16h,真空炉中冷却。

3b:HAT-3——850℃-0.5h,氢气炉中冷却/590℃-4h,氩气氛炉冷却/775℃-1h,真空炉中冷却。

4a:Q-HDH——1025℃-20min-水淬/氢合金化,590℃,去氢化,真空中760℃-5h。

4b:HVC——氢合金化,870℃,590℃-4h去氢化,760℃。

5:Howmet Turbine Components Corp.(Whitehall,MI,U.S.A.)开发的氢合金化-去氢专有工艺。

分别为914、1000、590MPa（Kohn和Ducheyne，1990b）。因此，氢合金化处理样品的强度优于通过其它热循环技术所能达到的强度（表2-7）。氢合金化处理的显微结构的疲劳强度随α晶粒尺寸的减小而增高，但与细晶粒的等轴型结构不同，其延性降低（Kohn和Ducheyne，1990b；Soltesz等，1985）。

• p. 50 •

对于Ti-6Al-4V而言，控制疲劳裂纹扩展的机制与控制疲劳裂纹产生的机制是不同的。显微结构对于Ti-6Al-4V疲劳裂纹扩展率（FCPR）的影响获得了较为深入的研究（Irving和Beevers，1974；Lutjering和Gysler，1985；Margolin等，1980；Peters等，1980；Stubbington，1976；Yoder等，1978；Yoder和Eylon，1979；Yuen等，1974）。具有大晶粒和大的α/β界面面积的显微结构，如层片型显微结构，与细晶粒的显微结构相比较，其疲劳裂纹扩展率较低而阈值应力强度较高（ΔK_{th}）。氢合金化显微结构的疲劳裂纹扩展率同样高于层片型显微结构（Howmet，1987）。因此，抑制疲劳裂纹产生所需的显微结构和抑制疲劳裂纹扩展所需的显微结构是相互矛盾的。

层片型显微结构的裂纹扩展率较低是由于滑动长度的增加和更不均匀的滑动这两项因素引起。它们在裂纹尖端提高了滑动的可逆性，并为疲劳裂纹改变路径提供了可能的机制（Margolin等，1980；Williams和Lutjering，1980）。有关近阈值疲劳裂纹扩展的研究显示裂纹向前端的扩展是间断性的。局部裂纹阻力的改变是由于α/β相晶界、晶粒和晶簇的取向以及强度和延性的局部变化产生的（Irving和Beevers，1974）。层片型显微结构中的疲劳裂纹是弯曲的和非平面性的，这是由于晶簇间的取向差异产生的。所以，较之更平面性的裂纹扩展，裂纹消耗的能量弥散在材料中一个更大的体积内（Margolin等，1980）。正是由于这个原因，裂纹会二次成核于层片型显微结构中的晶界和界面处。

传统的疲劳裂纹扩展试验多着重于宏观的裂纹（裂纹长度，$a=100\sim1000\mu m$）。直到最近，微裂纹的扩展实验才获得研究（$a=10\sim100\mu m$）（Lutjering和Gyslar，1985；Lutjering等，1989）。通常情况下，微裂纹的扩展被认为是疲劳裂纹产生的一部分。与粗晶粒的显微结构相比较，细晶粒显微结构中微裂纹生长的ΔK值更高（Lutjering和Gysler，1985；Lutjering等，1989；Wagner和Lutjering，1989）。显微结构对微裂纹扩展的影响和对于宏观裂纹扩展的影响恰好相反。其原因可能是在微裂纹的扩展中，需要抑制扩展的更曲折的裂纹前端尚未形成（Lutjering和Gyster，1985）。钛合金的短程疲劳裂纹扩展的重要性将在下一节讨论，这是决定多孔涂层的Ti-6Al-4V疲劳强度的关键因素（Kohn和Ducheyne，1990c）。

• p. 51 •

2.2.2.2 多孔涂层金属的疲劳寿命

多孔涂层的全关节置换材料比骨水泥型全关节置换材料更经久耐用，尤其是对于青少年和更爱活动的病人。设计的植入体要达到具有40年使用寿命的目的，有两项工程因素必须达到：第一，腐蚀与磨损的产物必须对正常人体的组织和功能不产生不利作用。这一点对于多孔涂层植入物尤为重要，因为这种植入物的表面积比平滑表面植入物的表面积大5～10倍。第二，长期负重的植入物必须具备足够的疲劳强度。由于多孔的表层沉积于金属基质后所带来的显微结构和几何形状的改变，目前应用的多孔金属涂层全关节置

换材料的高循环疲劳强度比无涂层材料的低75%左右(Cook 等,1984,1988a;Georgette 和 Davidson,1986;Kohn 和 Ducheyne,1990c;Yue 等,1984;Zimmer,1984)(表 2-8)。

表 2-8 多孔涂层金属的疲劳强度

作　者	试 样 制 备	σ_{L1}(MPa)	测量参数
Co-Cr Mo			
Georgette 和	浇铸成型	267	旋转梁($R=-1$)
Davidson(1986)	烧结+HT[1]	177	$f=167$Hz
	烧结+热等静压+HT	255	$N=2\times10^7$
	烧结+HT	193	
	烧结+热等静压+HT	234	
Ti-6Al-4V			
Yue 等(1984)	锻造	625	旋转梁($R=-1$)
	β烧结	500	$f=50$Hz
	β烧结/多孔涂层	200	$N=10^7$
Cook 等(1984)	锻造	617	旋转梁($R=-1$)
	β烧结	377	$f=167$Hz
	β烧结+多孔涂层	138	$N=5\times10^7$
Zimmer(1984)	锻造	655	拉伸-拉伸
	β烧结	586	$f=30$Hz
	压力烧结	621	$N=10^7$
	多孔涂层+β烧结	193	
	压力烧结	193	
Cock 等(1988a)	锻造	668	旋转梁($R=-1$)
	β烧结	394	$f=167$Hz
	β烧结+BAA-1[2]	488	$N=5\times10^7$
	β烧结+BAA-2[2]	494	
	多孔涂层+烧结	140	
	β烧结+BAA-1	161	
	β烧结+BAA-2	162	
Kohn 和	锻造	590	旋转梁($R=-1$)
Ducheyne(1990c)	β烧结	497	$f=100$Hz
	β烧结+HAT-1[3]	669	$N=10^7$
	β烧结+HAT-3[3]	643	
	β烧结+BAA-3[2]	538	
	多孔涂层+β烧结	218	
	β烧结+HAT 3	177	
	β烧结+BAA-3	233	

1:后烧结热处理专利技术。

2:BAA:后烧结β退火及陈化处理。

BAA-1:1250℃-2h 慢速冷却。

BAA-2:1250℃-2h-慢速冷却/氩气氛冷却/($\alpha+\beta$)退火 4h-氩气氛冷却。

BAA-3:1030℃-20min-氩氛围淬火/540℃-4h-氩气氛淬火。

3:HAT:后烧结氢合金化处理。

HAT-1:氢气中 850℃-0.5h/真空中 650℃-16h。

HAT 3:氢气中 850℃-0.5h/氩气氛中 590℃-4h/真空中 775℃-4h。

多孔涂层 Co-Cr-Mo 材料的高循环疲劳强度在 179～234MPa 范围内(Georgette 和 Davidson,1986;Pilliar,1983,Pilliar 和 Weatherly,1986)。采用相同烧结退火处理的无涂层对照组具有相似的、较低的疲劳强度(Georgette 和 Davidson,1986;Pilliar,1983)。高温(1200～1300℃)烧结处理要求将涂层键合到基体上,导致基体多孔化并形成共析相。这些高温生成的显微结构的物理冶金学特性与先前讨论的铸造型显微结构相类似。疲劳强度的下降在很大程度上是由于烧结处理造成的。因此,足以细化铸造型显微结构的烧结后处理方式被用于处理多孔涂层的 Co-Cr-Mo 合金(Georgette 和 Davidson,1986;Pilliar 和 Weatherly,1986;Spires 等,1987)。

多孔涂层 Ti-6Al-4V 的疲劳强度下降是由于下列 3 个因素共同作用的结果:(1)应力集中于多孔涂层-基体界面上和多孔涂层内部:局部应力可以比正常施加的应力高出 6 倍(Wolfarth 等,1990);(2)由于高温烧结热处理常使多孔涂层和其基体的显微结构发生变化:生成的层片型显微结构的高循环疲劳强度比锻造的等轴型 Ti-6Al-4V 合金低 20%～40%左右(Cook 等,1984:Lutjering 和 Gysler,1985;Yue 等,1984);(3)由于高温烧结所产生的表层氧、氢和氮污染以及热侵蚀(Shewmon,1983;Yue 等,1984)。

• p. 52 •

在一项为了在实验中区分这 3 个因素而设计的研究中,Kohn 和 Ducheyne(1990)采用了氢合金化加工方式,以细化 β 退火的和多孔涂层 Ti-6Al-4V 的层片型显微结构。正如前面所探讨过的那样,氢合金化处理的平滑表面 Ti-6Al-4V 的疲劳强度显著高于等轴型和 β 退火的 Ti-6Al-4V。然而多孔涂层的 Ti-6Al-4V 的疲劳强度则与显微结构无关。因此,表面孔隙的切口效应抵消了细化 α 晶粒的优良的抗疲劳裂纹生成的能力。烧结颈部起初始微裂纹的作用,多孔涂层 Ti-6Al-4V 的疲劳强度由裂纹的扩展决定。

• p. 53 •

高循环疲劳强度作为显微结构和界面几何形状的函数关系如图 2-7 所示。当应力集中增加时,疲劳的控制期由疲劳裂纹生成转变为短疲劳裂纹的扩展,再转变为长疲劳裂纹的扩展。与之相类似,随着疲劳的控制期变化,在某特定阶段中损害积累的最大抵抗能力的显微结构也会随之变化。如果没有应力集中(例如 $K_t=\sigma_{max}/\sigma_{nominal}=1$),疲劳裂纹生成即为疲劳的控制期,而小晶粒显微结构(如等轴型和氢合金化显微结构)则拥有最高的高循环的疲劳强度。在高应力集中状态下($K_t>3.5$),疲劳期是由长裂纹的扩展控制的,粗层片型显微结构拥有最佳的高循环疲劳强度(Eylon 和 Pierce,1876)。但是,在中度应力集中状态下,例如烧结颈部的应力集中,则不存在显微结构的影响。这是因为整个疲劳寿命平均地依赖于疲劳的不同时likely期。目前应用的多孔涂层影响疲劳强度的方式与存在刻痕的方式相同,位于如图 2-7 中

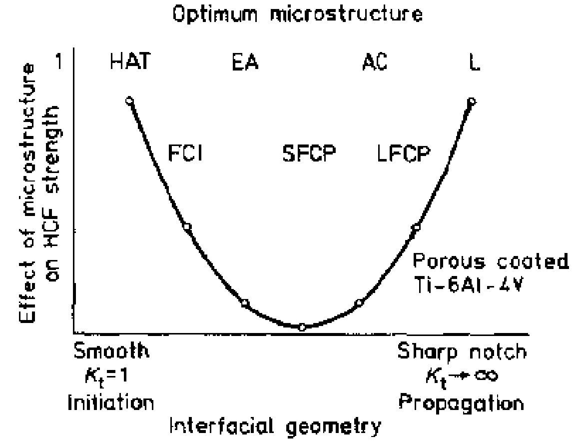


图 2-7 Ti-6Al-4V 合金的疲劳强度和疲劳控制阶段(FCL=疲劳裂纹开始,SFCP=短疲劳裂纹的扩展,LFCP=长疲劳裂纹扩展)受显微结构(HAT=氢合金化处理,EA=等轴,AC=针状,L=层状)和界面几何形状控制示意

的裂纹生长区。只有通过减低在多孔涂层-基体界面处的应力集中，才能发挥对多孔涂层Ti-6Al-4V进行烧结后处理的优点。

解决疲劳强度下降的方法之一是改变界面的几何形状，这样将使应力集中减小到最低限度(Wolfarth 等，1990)。有限元分析显示出多孔金属的表面几何学具有2.0～5.5的界面应力集中因子(Messersmith 和 Cooke，1990；Wolfarth 等，1990)。作为应力强化的结果之一，裂纹生成不再是疲劳寿命的决定因素。所以，必须采用某种技术以探测刚出现的疲劳断裂，鉴别疲劳裂纹的开始和疲劳裂纹扩展。

为了找到监测多孔涂层Ti-6Al-4V的疲劳裂纹形成的技术，几项特殊的材料性能必须加以考虑：复杂的表面几何形状；在多个未知部位同时发生裂纹成核的潜力；以及不规则裂纹外形的可能性。探测多个裂纹的能力在多孔涂层材料的研究中是尤其重要，这是由于裂纹形核可同时发生在多处的烧结颈处(Buchert 等，1986；Kohn 等，1989；Rosenqvist 等，1986)。

• p.54 •

声发射技术(AE)是目前监测这些潜在疲劳现象最敏感的方法，且为实时监测。早期研究中，AE能探测到Ti-6Al-4V中10μm或更小一些的初始裂纹(Kohn 等，1989 1991a)。已经发展了常规的方法学来分析AE资料(Kohn 等，1991a)，由此测得在Ti-6Al-4V疲劳过程中，显微结构和断裂机制对AE的影响(Kohn 等，1991b)。在后续的研究中(Kohn 等，1991c)，记录了多孔涂层Ti-6Al-4V疲劳过程中的AE信号。有研究证实多孔涂层Ti-6Al-4V的疲劳过程受下列因素影响：在多孔涂层中横向断裂的连续多模式的断裂过程；微球/微球和微球/基体的脱键合；基体中疲劳裂纹生成以及缓慢或快速的裂纹扩展。由于多孔涂层的不连续性，断裂期的发生也是以不连续的形式进行。其结果是，产生的声发射是间断的，在多孔涂层中断裂的每一种形式的开始能够由增加AE比率测定。因此，AE对疲劳裂纹的分析较之传统的光学和显微观察有两大明显的优点：更敏感；能探测损害发展的时间过程。

2.2.2.3 电化学性质

根据目前已知的电化学行为知识，可以选择不易发生腐蚀的金属作为植入体的材料。所有目前在临床上使用的植入金属在典型的生理环境下均处于钝态。除了一些不锈钢材料的例外情况，不会发生钝性击穿。在这一节中，主要讨论目前使用的植入金属优秀的抗腐蚀能力的原理。

钴-铬合金高度耐腐蚀的能力是由于其钝态氧化铬表层的存在。像不锈钢那样，钼也能增强Co-Cr合金的耐腐蚀能力(Pilliar 和 Weatherly，1986)。铸造Co-Cr-Mo合金的非均匀性显微结构使其比锻造的合金更易受腐蚀(Devine 和 Wulff，1975)，可能是由于存在缺乏铬的枝状区，在电池反应中充当更多的阳极。锻造的Co-Cr-Mo较之铸造的Co-Cr-Mo合金具有碳含量低的特点，所以在生理溶液中其耐腐蚀能力较低(Devine 和 Wulff，1975)。然而，这两类合金的剩余电势均低于击穿电势。此外，击穿电势还超出了氧化还原反应的电势(Hoar 和 Mears，1966；Williams，1981)。

商用纯钛和Ti-6Al-4V对各种氧化状态及pH值均具有出色的耐腐蚀能力。这是由于表面附着的氧化层使得钛的耐腐蚀能力明显优于其它材料(Lacombe，1982；Williams，

1981)。而较低的溶解率以及接近化学惰性的溶解产物使骨能逐渐生长并最终与钛结合在一起。

甚至在其钝性状态下，金属也不是惰性的。这一点无可置疑地被体内和体外实验所证实(Ferguson 等，1960；Healy，1989；Laing 等，1967；Lacombe 1982；Williams，1981)，即金属的钝性溶解是存在的。因此，必须说明 6 个与电化学行为相关的问题：(1) 什么物质被释放了？(2) 释放的物质有多少？(3)释放的物质参与了何种后续的反应？(4)释放的物质有多少被排出，有多少得以保存？(5)保存下来的物质聚集在何处？(6)保存物质会产生何种生物学反应(Black 等，1987；Brown 等，1987，1988；Ducheyne 等，1984；Ducheyne 和 Healy，1986；Koegel 和 Black 1984；Merritt 等，1984；Wapner 等，1986)？

• p. 55 •

针对钴基材料的主要合金元素(钴、铬和镍)的研究发现，钴和镍离子与血浆蛋白结合，Cr^{6+}与红细胞结合(Brown 等，1987)。对使用金属盐的动物进行尿液化学分析，结果显示大部分的钴和镍会迅速排泄，铬的排泄量低于 50%，速度慢于钴或镍(Brown 等，1988，Merritt 等，1989)。此外，钴和镍在器官内的含量没有显著升高，而铬的含量明显升高。对接受全关节置换的病人进行血浆和尿液分析，也显示出金属的剂量响应关系(Sunderman 等，1989)。

Koegel 和 Black(1984)采用铸造 Co-Cr-Mo 微球模型进行研究，结果显示血浆中钴和铬含量的剂量响应升高关系，且其高峰浓度在假体植入后第三天出现。若固定植入物表面积与动物体重的比率(300×)，则钴和铬的升高分别为 20 和 12。在另一项相关研究中(Wapner 等，1996)发现，铬的释放形式是 Cr^{6+}，这是一种比 Cr^{3+} 更具生物活性的铬离子形式。Black 等人(1987)报道，当热解碳涂层应用于铸造 Co-Cr-Mo 合金时，碳涂层植入物比未涂层者释放更多的钴和铬。植入物与组织间的相对运动会导致多余的碎屑脱落，可能是以金属碳化物的形式存在。

Ducheyne 和 Healy(1986)报道羟基磷灰石涂层会降低多孔涂层 Ti-6Al-4V 中钛和铬的钝性溶解率。但是，羟基磷灰石对钴-铬合金中钴和铬的释放速度并不产生影响。有关钛和 Ti-6Al-4V 的其它研究显示钛优先聚集于局部，在植入物附近的软组织和骨中可检测到钛含量的升高(Ducheyne 等，1984)。Healy 和 Ducheyne(1989b)进一步的研究显示，与只含血清电解质的溶液相比较，血清蛋白增加钛的释放速度。

2.2.2.4 颗粒物的形成：抗磨损和抗腐蚀

通过化学和机械方式可能产生金属碎屑(如由于严重腐蚀、摩擦而产生的颗粒及松动的多孔涂层的颗粒)，甲基丙烯酸甲酯碎屑(磨损碎屑)、聚乙烯碎屑(磨损碎屑)、陶瓷颗粒(脱键的羟基磷灰石)以及骨碎屑。通常诸如磨损一样的机械过程增加电化学击穿，且两个过程相互偶合。最大限度减少碎屑的重要性在最近几次的专题研讨会上反复被强调(ASTM，1990；Lang 等，1986；NATO，1985)。

Kovacs 和 Davidson(1990)研究了磨损加速腐蚀试验中钴-铬和 Ti-6Al-4V 的重钝化和钝性溶解机制，结果显示在重钝化过程中由于金属表面的溶液过饱和状态，钴-铬合金会释放大量的溶解产物。另一方面，钛几乎即刻通过表面的氧化层重新钝化。钛的释放是氧化钛化学溶解的结果。

• p. 56 •

除了腐蚀过程会产生颗粒碎屑外，诸如磨损、涂层的微动磨损和疲劳等机械因素也会产生碎屑。钛基材料的耐磨能力低于其它材料(McKellop 等，1981；Clarke 等，1983)。钛磨损的机制被认为是钛氧化层的剥脱，产生针状颗粒。

在对磨损过程的研究中，不仅要考虑材料本身，而且要考虑包括溶液、pH、蛋白、金属溶解产物和颗粒物在内的环境条件。在这一点上，已证明在 PMMA 和金属碎屑的存在下，钛的耐磨能力差(McKellop 和 Rostlund，1990；McKellop 等，1981)。

活体内全关节假体的磨损研究已有报道(Agins 等，1988；Black 等，1990；McKellop 等，1990b)。这些假体失败的原因多系金属松动所致，往往继发于股骨头的磨损和微动。目前尚不明确的是哪一类的粒子，金属的或聚合物的引起所观察到的骨溶解。

通过表面改性来降低磨损及其生物学和临床结果的研究已经开展。超钝性氧化层(Rostoker 和 Galante，1981)、氮化(Peterson 等，1988)和离子注入(Buchanan 等，1987a，b；Hirvonen 等，1979；McKellop 和 Rostlund，1990；Sioshansi 等，1985；Vardiamn 和 Kant，1982)均已进行了研究。McKellop 和 Rostlund(1990)的研究显示，Ti-6Al-4V 在 UHMW-PE 上的磨损可通过离子注入而降低。此外，离子注入还可降低 PMMA 颗粒存在状态下的金属磨损。然而，由钛颗粒产生的第三体磨损却引起严重磨损。考虑到第三体引起的严重磨损和磨损引起的潜在的临床不利影响，清除由于脱落的多孔涂层颗粒而产生的金属碎屑是十分必要的。应注意的是离子注入层的深度仅为 0.5μm。股骨头磨损的体外模拟试验显示，在仅经历 100 万转实验后，离子注入层的厚度就减少了一半(McKellop 和 Rostlund，1990)。因此，离子注入层并不能降低由于颗粒碎屑而产生的晚期松动的发生率。

有关腐蚀和磨损产物的体内外研究绝大多数是观测性的。进一步的研究将在于了解制约腐蚀和磨损的机制。为实现这一目标需要对植入材料的表面加以分析。这一问题将在下一节中进行探讨。

2.2.2.5 表面特征

正如在第 1 章中所提到的，植入物不应对局部组织、器官系统及功能产生副作用；而体内环境也不应对材料产生降解作用，以保证其长的使用寿命。因此，植入材料和周围组织之间的界面区域成为控制材料对组织作用或组织对材料反应的重要环节(Albrektsson 等，1983)。

任何植入物的成功依赖于它的整体和表面的性质、植入的部位、手术中的组织损伤以及植入物/组织界面处的运动(Ducheyne 等，1981b)。植入研究中表面分析的作用为：(1)明确材料特征；(2)了解加工过程中结构和成分的变化；(3)确定生物因素诱导的材料表面反应；(4)分析环境对界面的影响(Ducheyne 和 Healy，1988a)。

• p. 57 •

需要指出的是材料表面化学构成和形态总是不同于材料的本体。这些差异的产生是由于分子排列、表面反应以及污染所致(Ratner 等，1987)。从这个意义上讲，界面的化学性质主要是由金属氧化层而非金属本身决定的。金属与其氧化层的性质是很少相似的(Kasemo，1983)，但金属的性质仍然可影响吸附和解吸现象(Healy 和 Ducheyne，1990b)。所以，表面构造、结合状态以及表面形态在植入物表面和界面的分析过程中至关重要。

金属氧化层决定了植入物表面细胞及蛋白质的结合类型。氧的内扩散、氢氧化物的形成以及金属离子的外扩散不断地改变着表层氧化物。所以，孤立的氧化物化学计量学是不存在的(Healy,1989)。Healy 和 Ducheyne(1989a,1990a)指出氧化钛的溶解动力学遵循双对数方程，而氧化物的生成动力学满足对数关系。

表面电位可能起到重要作用。据推测具有高介电常数的氧化物可抑制细胞向移植物表面移动(Albrektsson 等，1983)。所以，该学者认为钛具有良好的生物响应性的原因之一是由于其较高的介电常数。

表面的机械状态也同样重要。宏观上粗糙的表面如喷砂型、等离子喷涂型或多孔涂层型均为植入物与组织间或植入物与 PMMA 间或陶瓷涂层间提供了较好的附着强度(Bobyn 等，1980；Clemow 等，1981；Cook 等，1985；Keller 等，1980；Kusleika 和 Stupp，1983；Manley 等，1985b)。

·p. 58·

最近的研究也涉及微观粗糙的概念。Inoue 等人(1987)报道粘附于钛表面的细胞类型与排列受基体表面几何构型的影响。Chehroudi 等人(1989,1990)报道上皮细胞的长入由于垂直沟痕的存在而加速，而由于水平沟痕的存在而受到抑制。最重要的一点是没有一种最佳表面能适合所有的细胞类型和功能。目前，尚不清楚的是细胞在不同粗糙度的材料表面上的粘附是否真正由粗糙度来决定，或者是由表面制备过程中表面的化学性质变化来决定的。

决定植入体表面性质和植入体/组织界面性质的方法已被详细加以总结(Ratner 等，1987)。表 2-9 总结了生物材料的不同测试技术。这些技术的重要性将随着新型材料的发展以及对材料表面参数的全面了解而日益增加。

表 2-9 用于生物材料的表面分析技术

[选自 Ratner 等(1987),J. Biomed. Mater. Res. -Appl. Biomat 21(A1),59—90;Copyright 1987,经 John Wiley 和 Sons Inc. 许可使用]

电子光谱
光电子能谱法(ESCA)
俄歇电子光谱(AES)
离子光谱
离子散射光谱(ISS)
卢瑟福背散射光谱(RBS)
二次离子质谱(SIMS)
表面扩展 X 射线吸收精细结构(SEXAFS)
热力学分析
润湿性(接触角)
吸附-解吸
形态学-光谱技术联用
光学显微术
电子显微术
扫描电子显微术(SEM)与能量色散 X 射线分析(EDXA)
透射电子显微术(TEM)
纵断面测绘术(触针技术)
扫描隧道显微术(STM)与扫描隧道电子光谱
原子力显微术
振动光谱
红外光谱(IR)
电子能量损失光谱(EELS)
衍射技术
薄层 X 射线衍射
电子衍射
低能电子衍射(LEED)

2.3 用于全关节置换的陶瓷材料

应用于全关节置换的陶瓷包括4种具有不同表面性状和组织附着机制的材料(Hench 和 Ethridge,1982):(1)完全致密的惰性陶瓷,它通过压力嵌合方式,使骨组织长到材料粗糙表面,或者经由粘合剂与骨附着;(2)多孔惰性陶瓷,这类材料内可以有骨组织生长,从而形成机械性附着;(3)完全致密的表面活性陶瓷,它通过化学键合方式与骨连结;(4)可吸收陶瓷,这类材料可以与骨整合,最终被骨所替代。因此,根据陶瓷的宏观表面特性(光滑、完全致密、粗糙或者多孔)或者化学稳定性(惰性、表面反应或可吸收)可将其进行分类。

在医学和牙科中运用陶瓷的理由最初是建立在陶瓷与金属相比有相对的生物惰性这一基础上。然而,在过去的10年里,对这种合理性的强调已更多地转向生物活性陶瓷的应用,这种陶瓷不仅会引发正常组织形成,还会与骨组织形成亲和性良好的键合状态。

对于"反应性"还没有一个标准化的量度,但最常用的是组织反应、pH值变化和离子可溶性。总的说来,"惰性"陶瓷引发最低程度的组织反应。生物活性陶瓷可以部分溶解,这就可以促使离子转移以及形成植入体与骨之间的直接键合。生物吸收性或生物降解性陶瓷比生物活性陶瓷有更高的溶解度,可以逐渐吸收,并与周围组织整合在一起。

目前主要有5种陶瓷材料被应用于全关节置换:(1)碳素(Bokros 等,1972;Christel 等,1987;Haubold 等,1981;Huttner 和 Huttinger,1984);(2)氧化铝(Al_2O_3)(Boutin 等,1988;Griss 等,1976;Heimke 等,1978;Hulbert 等,1970;Mittelmeier,1975;Salzer 等,1976);(3)氧化锆(ZrO_2)(Christel 等,1989);(4)生物活性玻璃和玻璃陶瓷(Ducheyne,1985;Gross 和 Strunz,1980;Hench 等,1972,Hench 和 Ethridge,1982;Kitsugi 等,1986;Nakamura 等,1985)以及(5)磷酸钙陶瓷(de Groot,1983;Ducheyne,1987;Ducheyne 等,1980;Koeneman 等,1990;Van Raemdonck 等,1984)。氧化铝和碳素被认为是生物惰性陶瓷,而生物活性玻璃和磷酸钙陶瓷则属于生物活性陶瓷。生物活性陶瓷主要被作为支架材料或者作为结构坚固基体的涂层材料。

· p. 59 ·

2.3.1 生物惰性陶瓷

这类陶瓷是完全氧化的材料,因此化学稳定性好。它们比金属材料引发不良生物反应的可能性小,因为金属材料仅在表面形成氧化。在全关节置换中有应用前景的"惰性"陶瓷有3种:碳素、氧化铝和氧化锆。

2.3.1.1 *碳素*

由于碳基材料可引起有益的生物反应,同时碳和骨之间在刚度和力学强度上类似,使之成为全关节置换的候选材料(Bokros 等,1972)。碳素具有由很强的共价键所形成的六角形晶体结构。石墨具有平面六角排列结构,其晶体大小约为1000Å(Bokros,1978)。平面内碳-碳键能量很大(114kcal/mol),而平面间的键合力则很小(4kcal/mol)(Hench 和 Ethridge,1982)。碳素的力学强度起源于强的平面键合。平面间微弱的键合导致低弹性模

量，与骨的模量相近似(Bokros，1978)。

同素异形碳没有择优的晶体取向，也就缺乏相应的同素异形物质的性质。同素异形碳有3种类型：热解沉积碳、玻璃状沉积碳和气相沉积碳。热解碳是将碳从流化床沉积到基体表面而形成的。流化床则是碳氢化合物气体在1000～2500℃条件下热解而成(Hench和Ethridge，1982)。在低于1500℃条件下则形成低温同素异形碳(LTI)。LTI热解碳具有良好的耐磨损性质。如再加入硅，则能很显著地增加材料硬度和耐损耗性(Bokros，1978；Shim 和 Schoen，1974)。有人曾试将LTI涂层沉积在金属基体上(Shim 和 Haubold，1978)。这类涂层系统的限制因素是碳涂层的易碎性以及涂层断裂、涂层/基体脱键的趋势。

玻璃状碳是将聚合物缓慢加热形成的一种非晶玻璃状材料(详见第9卷第10章)。一旦加热，易挥发成分就会从结构中扩散出来而仅留下碳成分(Hench 和 Ethridge，1982)。对玻璃状碳应用的一个局限就是结构的大小限于7mm左右(Bokros，1978)。由于处理过程是一个扩散过程，也是潜在的挥发过程，所以加热必须缓慢，厚度也受到限制。

碳素可以在高温热源条件下释放碳原子，进而在一个低温基体表面上沉积，这即完成碳的气相沉积过程(Hench 和 Ethridge，1982)。通常气相沉积涂层约有1μm厚。因此，基体的完整性质保持不变。上述三类碳的性质总结于表2-10中。

表2-10　陶瓷植入材料的物理和机械性能

材料	孔隙率(%)	密度(mg/m^3)	杨氏模量(GPa)	压缩强度(MPa)	拉伸强度(MPa)	挠曲强度(MPa)
各向同性石墨或	7	1.8	25	—	—	140
低各向异性石墨	12	1.8	20～24	65～95	24～30	45～55
	16～20	1.6～1.75	6～9	18～58	8～19	14～27
	18	1.85	13.4	—	—	—
	31	1.55	7.1	—	—	—
	—	—	7.0	—	34	—
	—	0.1～0.5	—	2.5～30	—	—
热解石墨	2.7	2.19	28～41	—	—	—
	—	1.3～2	17～28	900	200	340～520
	—	1.7～2.2	17～28	—	—	270～550
气相沉积碳	—	1.5～2.2	14～21	—	—	340～700
玻璃状(透明)碳	—	—	9～14	—	30～230	—
	—	1.4～1.6	—	—	—	70～205
	—	1.45～1.5	24～28	700	70～200	150～200
	—	1.38～1.4	23～29	—	—	190～255
	≦50	<1.1	7～32	50～330	13～52	—
生物活性陶瓷	—	—	—	—	56～83	—
和玻璃陶瓷	—	2.8	—	500	—	100～150
	31～76	0.65～1.86	2.2～21.8	—	—	1～35
羟基磷灰石	0.1～3	3.05～3.15	7～13	350～450	38～48	100～120
	10	2.7	—	—	—	—

续表 2-10

材料	孔隙率(%)	密度(mg/m³)	杨氏模量(GPa)	压缩强度(MPa)	拉伸强度(MPa)	挠曲强度(MPa)
	30			120～170	—	—
	40	—	—	60～120		15～35
磷酸一钙	2.8～19.4	2.55～3.07	44～48	310～510	-	60～115
	2.5～26.5	—	55～110	≦800	—	50～115
	致密	3.1		120～200	—	—
磷酸三钙	致密	3.14	--	120	—	—
		—	—	7～21	5	—
其它磷酸钙盐	致密	2.8～3.1	—	70～170	—	—
Al_2O_3	0	3.93～3.95	380～400	4000～5000	350	400～560
	25	2.8～3.0	150	500	—	70
	35	—	—	200	—	55
	50～75	—	—	80	--	6～11.4
稳定化的 ZrO_2	0	4.9～5.56	150～190	1750	—	150～700
	1.5	5.75	210～240	—		280～450
	5		150～200		—	50～500
	28	3.9～4.1	—	＜400	-	50～65

2.3.1.2 氧化铝

• p.60 •

高密度、高纯度、多晶氧化铝常用于制作人工髋关节的股骨干、股骨头和髋臼部件(Boutin 等,1988;Griss 等,1976;Heimke 等,1978;Mittelmeier,1975;Salzer 等,1976)。氧化铝除了化学稳定性和生物惰性外,还具有高硬度和优良的耐摩擦及抗磨损等优点。因此,许多金属的股骨干均依模铸造,并在金属股骨干颈部上压合插入氧化铝股骨头,这种氧化铝股骨头便可与聚乙烯或氧化铝髋臼杯连结在一起。

• p.61 •

氧化铝-氧化铝结合的磨损学研究显示该系统的磨损量比金属/聚乙烯系统低一个数量级。氧化铝-氧化铝和氧化铝-聚乙烯的摩擦系数均比金属/聚乙烯的要小,这是由于氧化铝的低的表面粗糙度和润湿性(Boutin 等,1988;Semlitsch 等,1977)。水与氧化铝的接触角小,是缘于氧化铝表面原子结构特点。水通过水分子中的氢键和 Al_2O_3 晶格中的氧结合而被吸收(Dawihl 等,1979)。另外的实验(McKellop 等,1981)已表明无论接触物是金属还是陶瓷,聚乙烯磨损率都差不多,但在粗糙陶瓷表面上则观察到磨损率增高。

高纯(99.5%)氧化铝粉末可以在等静压条件下压塑成型。随后将坯体在 1600～1800℃条件下烧结,可以使之变为晶粒小于 5μm 的致密多晶固体(Boutin 等,1988)(图 2-8)。

α-氧化铝的物理和机械性能(最大拉伸强度、疲劳强度、断裂韧性和耐磨损性)都是由其纯度、晶粒尺寸、晶粒尺寸分布、孔隙率以及嵌杂物等决定的(Boutin 等,1988;Dorre 和 Dawihl,1980)。氧化铝的这些性能见表 2-10。氧化铝的弹性模量比矫形外科中常用的金

属的弹性模量大。晶粒尺寸由 4μm 增到 7μm 时其强度下降约 20%(Dorre 和 Dawihl,1980;Hench 和 Ethridge,1982)。现在,先进的陶瓷技术可以使氧化铝的晶粒尺寸达到 1μm 量级以及更小的粒度分布,以改善这些目前所知道的可能影响材料强度的因素。

烧结和退火循环以及随后的冷却过程可以导致氧化铝内残留应力出现。在局部高残余应力的部位处,和在微孔、嵌杂物、分离的晶界以及界面的三角区处,均会发生微裂纹成核(Boutin 等,1988)。而且,如果晶粒尺寸分布宽,材料的各向异性会导致大范围热扩散和更高的残留应力(Boutin 等,1988)。然而,陶瓷长期的机械性能可以通过断裂机制和统计学方法进行预测。

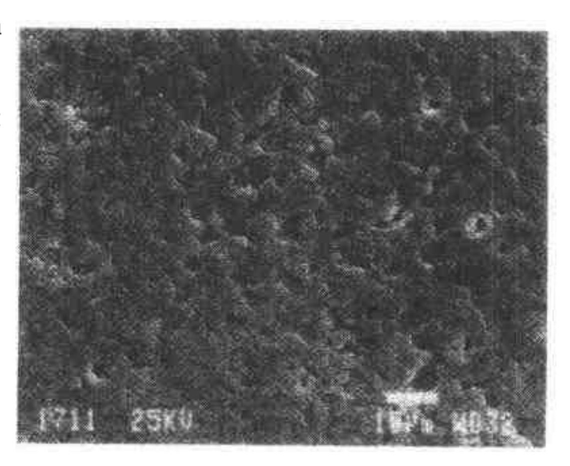


图 2-8 高纯度氧化铝的显微结构。有些晶粒尺寸小于 5μm (570×)[来自 Boutin 等(1988),J BiomedMater. Res. 23,45~61;Copyright 1989,经 John Wiley 和 Sons Inc. 许可使用]

材料所处环境也会影响氧化铝的机械性能。有报道指出,由于亚临界裂纹生长,在水化环境中氧化铝疲劳强度降低(Frakes 等,1974;Ritter 等,1979)。亚临界裂纹生长的阈值应力是材料处理过程和纯度的函数。如上所述,热循环可导致微裂纹。根据另一观点,氧化钙杂质的存在会危及力学完整性(Boutin 等,1988)。

• p. 62 •

对氧化铝的主要限制在于其相对较低的拉伸和弯曲强度,以及低的断裂韧性;因此,它对应力集中和过载十分敏感。陶瓷对陶瓷的全髋关节置换的体系在经过关节模拟器测试和临床回收后发现,氧化铝部件由于经历了疲劳、冲击或者过载引起的内疲劳过程而被损坏(Walter 和 Lang,1986)。提高压应力和剪切应力会导致亚表面损伤积累于显微结构缺损和晶界处,从而参与对植入体的损耗过程。另外,这些应力模式可导致颗粒脱落以及第三体磨损(Plitz 和 Hoss,1980;Walter 和 Plitz,1984),其机制可以认为是由氧化铝的各向异性所致。总之,材料植入失败主要在于材料处理失误或设计不当,这可以通过选择更适当的材料和质量控制以使这种失败率降到最低程度。

基于临床经验和回收分析,Boutin 等(1988)提出植入体几何外形应有小于 1μm 的圆整度以及部件间 7~10μm 的径向间隙。这些指标基于的理由是:部件间太小的间隙不能为必要的润滑或氧化铝颗粒脱落提供足够空间,而太大的间隙会增加接触压力。围绕这种陶瓷力学强度低的性质进行设计,推荐使用 32mm 股骨头和外径最小为 44mm 的髋臼杯系统(Boutin 等,1988)。

2.3.1.3 氧化锆

最近,氧化钇部分稳定的氧化锆(YPSZ)被提倡作为氧化铝的替代品(Christel 等,1989;Schwartz,1990)。因为可以被相变增韧化,这类陶瓷具有比氧化铝更好的韧性。

在室温条件下,氧化锆呈现单斜晶系的晶体对称性。一旦加热,它在 1000~1100℃左右转化为四面体相,在 2000℃左右转化为立方体相。在单斜向四面体转化过程中,出现部

分可逆的体积收缩现象(Christel 等,1989)。相变引起出现的体积变化会导致残留应力和产生裂纹。氧化钇(Y_2O_3)充当四面体相的稳定剂,这样,在冷却过程后,四面晶体便可以亚稳态保持下来,而不是转化回复到单斜结构。正常的四面体向单斜结构的转化和体积变化过程被邻近晶粒彼此产生的压应力所阻止(Christel 等,1989)(见第 11 卷,第 8 章)。

氧化锆常常通过冷等静压加工成型,然后煅烧增加致密度。煅烧过程可以在可有或可无高温等静压加工(HIP)条件下完成。通常,材料先预烧达到约 95%致密度,然后在热等静压加工条件下烧结直到去除残留孔隙(Christel 等,1989)。进行煅烧不会引起晶粒生长,最终晶粒小于 1μm。

裂纹扩展使切痕根部亚稳态的四面体晶粒转变为单斜晶粒,由于单斜晶粒大于四面体晶粒,挤压应力将出现在裂纹尖端,需要更多能量推动裂纹扩展,这便出现了裂纹钝化。

• p. 63 •

表 2-10 也列出了部分稳定的氧化锆的性质,其模量约为氧化铝的一半,而弯曲强度和断裂韧性分别是氧化铝的 2～3 倍和 2 倍。YPSZ 在 UHMWPE 表面上的磨损率比氧化铝在 UHMWPE 表面上的要小 5 倍(Schwartz,1990)。耐磨损性是晶粒尺寸、表面粗糙度以及由回复单斜晶结构引起的残余压应力的联合作用的结果。无论 Y 射线消毒还是生理溶液中陈化均不会降低 YPSZ 的机械性能(Christel 等,1989;Schwartz,1990)。机械性能增加可以使在股骨头应用中氧化锆植入体直径比氧化铝更小。

2.3.1.4 生物惰性陶瓷的关键性能

除了上述耐磨损和最小程度的生物响应外,在全关节置换中对生物惰性陶瓷长期寿命有重要影响的其它性能有刚度、力学强度和韧性。刚度代表植入体与周围组织间的机械相互作用的一个量度。它决定骨和植入体两者中承受的应力,也影响应力集中、应力分布、应力传递有效以及应力屏蔽的潜力(Crowninshield 等,1980;Engh 和 Bobyn,1988;Huiskes,1984)。植入体刚度的作用从未在功能性承重假体中真实地评价过,而在监控条件下刚度是惟一的变量,尽管如此,它仍然是一个重要的设计参数。

全关节置换的设计必须在比假体预期寿命更长的时间里,承受比工作应力峰值更大的应力的情况下仍保持结构完整。因此,陶瓷静态(拉伸、压缩和挠曲强度)、动态(高循环疲劳)以及韧性性质必须在生理环境和大负荷条件下和速度下很好地表征。

虽然上述推荐的数据类型对全关节置换的设计十分重要,这些数据却只代表了所期望的基础知识的最低值。植入体力学完整性能还有赖于植入体的加工、大小和形状。在某一与缺陷几何形状相关的应力水平上,断裂常常开始于临界缺陷处。为了解释这些变量以及最小限度地减少陶瓷断裂的可能性,推荐采用断裂力学以及统计学分布来预测在不同负荷水平上发生断裂的可能性(Soltesz 和 Richter,1984)。统计学方法对解释这些性质的分散有用,是由这些易脆材料中缺陷的随机性决定。陶瓷正好适合应用这些断裂机制概念,因为这类材料的线性弹性断裂力学是有效的。根据应力以及已存裂纹的大小和形状可以预测裂纹生长情况。通过一个验证实验,可以预计在一系列特定条件下允许的最大裂纹、最小断裂负荷以及最短使用期限(Soltesz 和 Richter,1984)。验证实验也已被大力提倡用于评估金属基体表面生物活性涂层的结构完整性(Ducheyne,1987)。

2.3.2 生物活性陶瓷

·p.61·

生物活性的概念是针对生物活性玻璃通过以下假设而引入的：如果材料在其表面引起正常组织形成，而且，如果它建立的连续性界面能够承担植入部位正常出现的负荷，那么这种植入材料的生物相容性最好（Hench 等，1972；Ducheyne，1987）。三类陶瓷材料可以达到这些要求：生物活性玻璃和玻璃陶瓷；磷酸钙陶瓷以及这些玻璃和陶瓷与惰性相的复合物。

有一点必须再次强调，植入体/组织界面的性质以及植入体表面处和组织中的反应支配机械、化学、物理和生物学过程。如上所述，有 4 个因素决定生物活性陶瓷植入体的长期效果：(1)植入部位；(2)组织创伤；(3)材料整体和表面性质；(4)植入体/组织界面处的相对运动(Ducheyne 等，1987b)。

2.3.2.1 生物活性玻璃和玻璃陶瓷

生物活性玻璃由 Hench 首先开发出来，他合成了几种含硅、磷、钙和苏打等混合物的玻璃。这些玻璃材料被设计用于植入物的主体以及金属或陶瓷植入体表面涂层（Ducheyne，1985；Griss 等，1976；Hench 和 Ethridge，1982；Hench 等，1972，1977；Kitsugi 等，1986；Nakamura 等，1985）。不同玻璃的组成见表 2-11。

表 2-11 生物活性玻璃和玻璃-陶瓷的成分(wt%)

[选自 Hench 和 Ethridge(1982)]

材料	45S5	45S5 F	40S5-B5	52S4.6	Ceravital	稳定化 ceravital	A-W 玻璃陶瓷
SiO_2	45.0	45.0	40.0	52.0	40~50	40~50	34.2
P_2O_5	6.0	6.0	6.0	6.0	10~15	7.5~12	16.3
CaO	24.5	12.3	24.5	21.0	30~35	25~30	44.9
Na_2O	24.5	24.5	24.5	21.0	5~10	3.5~7.5	—
B_2O_3	—	—	5.0	—	—	—	
CaF_2	—	12.2	-	—	—	—	0.5
K_2O	—	—		—	0.5~3.0	0.5~2.0	--
MgO	·	·	—	-	2.5~5.0	1.0~2.5	4.6
Al_2O_3	—	—		—	—	5~15	—
TiO_2	--	—	—		—	1.0~5.0	—
Ta_2O_5	—	–	—	—	—	5~15	-

玻璃的化学反应局限在 300~500μm 表面层范围内，并且体性能不受材料的表面活性影响。植入体表面释放 Na^+ 离子，然后也有 Ca^{2+} 和 P^{5+} 离子释放。材料活性程度以及生理响应均取决于玻璃的化学组成，而且可能有高于一个数量级上的变化（Hench 和 Ethridge，1982），例如，用 CaF 代替 CaO 可降低玻璃溶解性，反之加入 B_2O_3 会增加玻璃溶解性（Hench 和 Ethridge，1982）。

• p. 65 •

称为"Cervital"的材料是 Bioglass® 变形物，具有与 Bioglass® 不同的碱性氧化物浓度（表 2-11）。Bioglass® 和 Ceravital 玻璃两者的生理反应相似（Gross 和 Strunz，1980）。有假说认为，对于这两种玻璃的一般生物反应是在植入体表面排列有序的胶原基质内产生羟基磷灰石晶体成核，紧接着有矿化骨形成（Hench 和 Ethridge，1982）。

第三类生物活性玻璃是在 MgO-CaO-SiO_2 玻璃基质中含晶相氧磷灰石和氟磷灰石 [$Ca_{10}(PO_4)_6(O,F_2)$] 以及 β-硅灰石（SiO_2-CaO）的玻璃陶瓷（用 A-W 玻璃陶瓷表示），（Kitsugi 等，1986；Kokubu 等，1990a，b；Nakamura 等，1985）。这种材料通过在 1050 ℃ 对玻璃粉末压制加热而获得，其成分如表 2-11 所列。通过玻璃-陶瓷表面的一层薄薄的钙磷富集层，A-W 玻璃-陶瓷与活体骨键合（Kitsugi 等，1986；1987；Nakamura 等；1985）。如果正确地模拟生物环境的离子浓度、pH 值和温度就可以发现，这一薄层是由含碳酸根的结构不完善的羟基磷灰石微晶体组成，而且其成分和结构特点与自然骨相似（Kokubu 等，1990a）。

陶瓷在水相环境中对表面变化很敏感。低价离子倾向于从材料表面和晶界上离解，从而导致产生浓度梯度和离子交换。这些反应有赖于局部 pH 值和反应细胞的组成（Hench 和 Ethridge，1982）。需要注意的是这些反应或许有利或许有害，因此必须很好地加以控制，找到其与材料显微结构和表面态的关系。由于植入体/组织界面处的生理反应由组织和植入物两者决定，因此，必须很好构思对二者的分析——分析植入体表面情况以及确定释放到组织和环境中的离子种类。

分析可以按多种方法进行：溶液化学方法如原子吸收光谱；物理方法如薄膜 X 射线衍射、电子微探针分析（EMP）、能量色散 X 射线分析（EDXA）、傅里叶变换红外光谱（FTIR）；以及表面敏感方法，如俄歇电子能谱（AES）、光电子能谱（ESCA）和次级离子质谱（SIMS）。AES、ESCA 和 SIMS 是真正的表面分析技术，它们的探测深度为一层到数个原子层数量级，而其它技术的探测浓度都在微米数量级上（图 2-9）。

• p. 66 •

当材料置入水相环境中，生物活性玻璃趋于释放 Na^+，K^+ 和 Ca^{2+} 离子。这些离子通过离子交换过程被溶液中的 H_3O^+ 离子置换出来，从而产生一个富含硅的凝胶表面（Hench 和 Ethridge，1982）。在体外环境中，溶液中 H^+ 离子的消耗引起 pH 值升高，这使进一步加速生物活性玻璃溶解。在这种环境下暴露更长的时间，就会在富硅层表面形成一个生物活性的富钙磷的非晶磷灰石层。这个非晶的钙磷层最终发展成为晶相羟基磷灰石层。

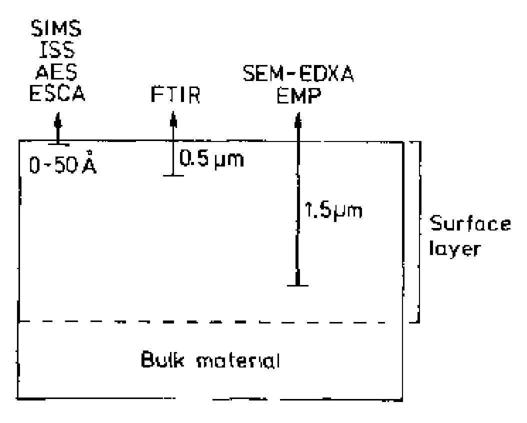


图 2-9 不同表面分析技术所能进入的样品深度[选自 Hench 和 Clark（1978）]

钙-磷表面的形成速率取决于玻璃组成和时间。例如，过高的二氧化硅浓度会降低钙-磷层形成速率，或者说能完全抑制反应进行（Ogino 等，1980）。键合的速率越高，可溶解速度就越高。然而，对 SiO_2-Na_2O-CaO 的三元相图谱的仔细研究发现，存在一个组分区域，在此区域内

碱性离子的释放永远达不到平衡态(Ducheyne,1985)。反应性和成键速率取决于组分,并可用网络形成剂和网络修饰剂之比表述:$SiO_2/[CaO+Na_2O+K_2O]$(Hench 和 Clark,1982)。这个比值越高,玻璃溶解越少,而且骨形成速率越慢。

通过 AES 方法对 45S5Bioglass®初始反应区进行测试表明,在浸入生理溶液仅 1h 后,材料表面就开始有钙-磷富集层形成。对植入动物体内的样品进行测试表现出钙、磷和硅的类似变化趋势,同时也显示出较大的碳和氮峰值,说明有机物直接沉积在钙-磷富集区上(Hench 和 Ethridge,1982)。

这些反应层的稳定厚度已用电子微探针成分剖析手段进行测试(Harrell 等,1978),并发现钙-磷富集区和硅富集区厚度分别是 35μm 和 60μm。Hench 和 Ethridge 在 1982 年写文章对此进行了总结,他们指出:由于动物种类、解剖位置和植入时间的不同,钙-磷富集层厚度在 30~70μm 范围内变化,而硅富集层厚度在由 60~230μm 范围内变化。钙-磷区并不随时间增长而变厚,而硅富集区却可以增厚,因为在水合表面有连续的离子交换。钙-磷富集区(高钙和磷峰值)、硅富集区(高硅峰值)以及玻璃本体(钙、磷和硅峰)之间的鉴别靠 EDXA 测出的各种元素相对含量的不同而确立(Ducheyne 等,1979)。

通过四步处理过程在金属基体上浸泡形成一层生物活性玻璃涂层(Buscemi 和 Hench,1976)。首先,金属被氧化以增加玻璃对金属的湿润性;第二将氧化物退火以便与玻璃收缩相匹配;再将金属基体浸入熔化的玻璃中;最后将玻璃/金属复合物退火以释放玻璃内的残留应力。

Greenspan 和 Hench(1976)用生物活性玻璃涂覆氧化铝。理想的玻璃涂层由两层不同的成分组成。第一层是混有氧化铝扩散成分的玻璃基体,它的理化性质与氧化铝相近;第二层则与纯生物活性玻璃组成和性质相近。

2.3.2.2 磷酸钙陶瓷

• p. 67 •

磷酸钙陶瓷是一类有不同钙磷比的陶瓷材料,其中对磷灰石的研究最多。总的说来,磷灰石可以用化学式 $M_{10}(XO_4)_6Z_2$ 表示。磷灰石由于在 M^{2+}、XO_4^{3-} 或 Z 位置上不同的离子替代而形成系列固溶体。一般地讲,磷灰石是非化学计量的,晶体中 M^{2+} 离子含量不足 10mol,Z^- 离子不足 2mol,XO_4^{3-} 离子基团恰好 6mol。其中 M^{2+} 是典型的二价金属阳离子,如 Ca^{2+}、Sr^{2+}、Ba^{2+}、Pb^{2+} 或 Cd^{2+},而 XO_4^{3-} 是典型的下列三价阴离子:AsO_4^{3-},VO_4^{3-},CrO_4^{3-} 或 MnO_4^{3-},另外单价 Z^- 离子常是 F^-,OH^-,Br^- 或 C_2 (Van Raemdonck 等,1984)。

除此之外,也可能存在一些更复杂的离子结构。比如,用一个二价离子代替两个单价 Z^- 离子,如用 CO_3^{2-},保持了电中性,但留下一个阴离子空位。同样,M^{2+} 位置也可能出现一个空位。这种情况下,通过 Z^- 位的空位或用二价离子替代一些三价离子 PO_4^{3-} 离子基团,以保持电中性(Van Raemdonck 等,1984)。

常用于医学的磷灰石类磷酸钙陶瓷当推羟基磷灰石(HA),这种材料呈六方晶格,有理想的化学式 $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$,理想的重量百分比:39.9%Ca,18.5%P 和 3.38%OH,以及理想的钙/磷比例:1.67(图 2-10)。HA 的晶体结构和结晶行为很密切地依赖于离子种类的取代性质和排序。关于这些,在其它文献中有详细讨论(Van Raemdonck 等,1984)。

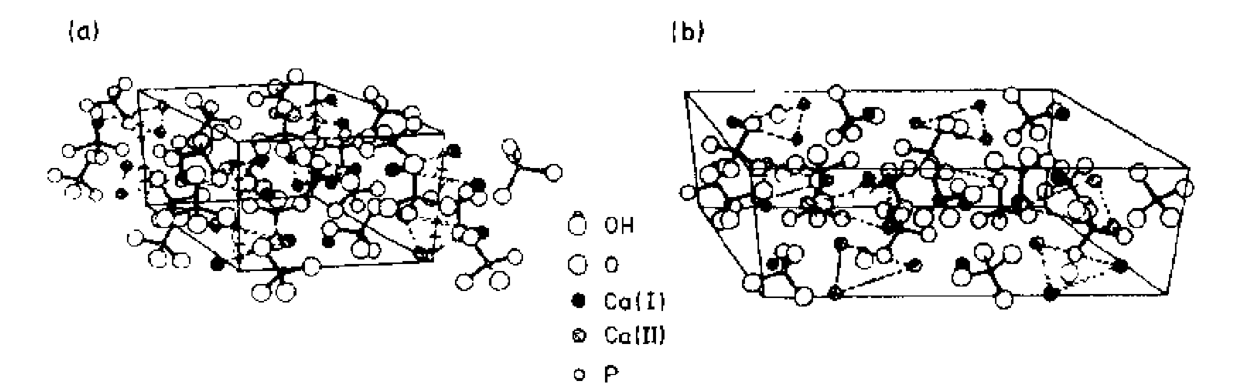


图 2-10　羟基磷灰石的晶体结构示意图：(a)六方晶型；(b)单斜晶型[Van Raemdonck 等(1984)，经许可复制于 Metal & Ceramic Biomaterials Vol. Ⅱ-Strength 和 Surface；Ducheyne，P.，Hastings，G. W (Eds.). Copyright CRC Press，Inc.，Boca Raton，FL]

由于认识到使用与骨和牙的无机成分相似的材料替代这些自然材料的优越性，从而推动了合成的羟基磷灰石作为生物材料的应用，因此期望有更优越的组织键合。生物活性陶瓷还有一些优点，如低导热率、低导电率、与骨类似的弹性、可通过控制材料性质而控制体内降解速率以及在涂覆金属后作为屏障的可能性等(Lemons 和 Driskell，1990)。

• p. 68 •

有必要了解天然磷灰石和合成磷灰石的晶体化学的两个方面：第一，骨羟基磷灰石的组成是非化学计量的，其 Ca/P 比低于 1.67，并含有碳酸盐离子、钠、镁和氯(Posner，1985a)。第二，多数合成羟基磷灰石实际上含有磷和/或羟基的替代基团，因此偏离理想的化学计量关系和 Ca/P 比。通过使用 X 射线衍射、FTIR 和化学分析方法已对氧羟基磷灰石($Ca_{10}(PO_4)_6O$)，α-磷酸三钙(α-TCP)、β-磷酸三钙(β-TCP)或 β-磷钙矿(β-Whitlockite)($Ca_3(PO_4)_2$)或磷酸四钙($Ca_4P_2O_9$)以及磷酸八钙($Ca_8(HPO_4)_2(PO_4)_4 \cdot 5H_2O$)进行了测试(Ducheyne 等，1986，1990；Koch 等，1990)。由于晶体结构与真正的磷灰石不同，所有这些化合物本身并非磷灰石。

在结构、化学性质及组成上的差异均源于材料制备处理技术、时间、温度以及环境条件等的不同。正确理解对磷酸钙陶瓷进行成分结构处理的协同作用十分重要，这有助于了解这些材料在体内作用。因此，了解磷灰石材料的热力学行为和溶解性能是重要的。

当理想化学配比的羟基磷灰石从室温加热时，材料逐渐脱水。在 25～200℃之间，吸附水可逆性地失去；在 200～400℃之间，晶格结合水(从 H_2O 或 HPO_4^{2-} 中替换 OH^- 或 PO_4^{3-} 离子)不可逆地失去，并引起晶格收缩。这种结晶水仅存在于从水溶液系统制备的磷灰石晶格中。当温度超过 850℃以后，出现可逆的失重，预示另一个可逆的脱水反应。如果热解作用出现，便形成氧羟基磷灰石。超过 1050℃，羟基磷灰石会分解成为 β-TCP 和磷酸四钙，其反应为(Van Raemdock 等，1984)

$$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 \rightarrow 2\beta Ca_3(PO_4)_2 + Ca_4P_2O_9 + H_2O$$

当温度高于 1350℃，β-TCP 转化为 α-TCP，而冷却后 α-TCP 被保持下来。类似反应也会出现在非理想化学比的羟基磷灰石，但反应产物不同，且与 Ca/P 比相关(Van Raemdonck 等，1984)。

羟基磷灰石在水相环境中的溶解行为也依赖于晶体的化学组成。磷灰石表面处的离

子交换依赖于：(1)不同相的形成和溶解速率；(2)材料粉末重量与液体体积之比；(3)pH值；(4)比表面；(5)晶体缺陷、杂质以及空隙和(6)替代离子。

在多孔金属表面涂覆磷酸钙涂层是为了加快并增强植入体与骨的固定，同时也将金属腐蚀产物与周围组织分隔开来(Berry 等，1986；Cook 等，1988；Ducheyne 等，1980；Rivero 等，1988)。

这些研究结果随材料的键合强度、溶解性以及在体内的使用状态不同而有所差异。Ducheyne 等(1980)和 Rivero 等(1988)报道了与无陶瓷涂层的对照组比较，在植入早期(4周)骨/多孔表面植入体界面剪切强度增加。Berry 等(1986)和 Cook 等(1988)报道多孔表面植入体的早期稳定性无显著差异。这些矛盾的资料说明材料及其处理过程在陶瓷和金属中引起差异(Ducheyne 等，1990；Koeneman 等，1990)。

• p. 69 •

对于力学数据，有两个因素必须提出来：第一，除了短期结果不相符合外，所有研究均提示，长期的稳定性和固定强度并不依赖于陶瓷涂层；第二，这些研究都是在一个非功能承重的犬模型上进行的。目前尚需证实在功能承重和/或人体内磷酸钙材料能否像预期那样行使其功能。

目前，有 4 种技术可以使磷酸钙粉末沉积和/或键合到金属基体表面：(1)等离子喷涂(de Groot 等，1987；Koch 等，1990；Rivero 等，1988)；(2)离子束溅射沉积(Rigney 等，1990)，(3) 电泳沉积(Ducheyne 等，1986；1990)；(4)烧结(de Groot，1983；Ducheyne，1986，1990；Jarcho，1981)。

在等离子喷涂过程中，粉末被涂喷到一个金属芯核上。等离子体的温度可高达 10 000℃，陶瓷颗粒在冲击作用下形成一层疏松结合的涂层结构。由于颗粒快速冷却，金属温度通常不超过 150℃，于是其结构和性质均维持不变。但是在陶瓷材料内，却导致孔隙和相变。对等离子喷涂羟基磷灰石的研究表明喷涂的结果是 HA、TCP 和磷酸四钙混合物生成(Koch 等，1990；Radin 和 Ducheyne，1991)。

离子溅射，是一束离子从靶体上溅射出原子，从而在基体表面形成的一薄涂层。在电泳沉积过程，磷酸钙从悬浊液中沉淀到金属表面上，这一技术的优越性在于它更有助于多孔金属内表面的涂覆。在钛表面将羟基磷灰石用烧结和电泳方法沉积下来都导致界面层富钛和磷(Ducheyne 等，1986；Kim 和 Ducheyne，1991)。界面区域的组成与钙-磷涂层内的组成不同。可以确信，磷从涂层内扩散到界面区，使涂层中磷含量减少。因此，这就导致涂层中钙/磷比高于正常值，并可能增强磷酸四钙的形成。这一过程已通过 HA 电泳沉积到钛表面及随后的真空烧结实验研究所证实(Ducheyne 等，1990)。研究发现：(1)HA 转变为氧羟基磷灰石和磷酸四钙的混合物；(2)涂层下面的钛促进 β-TCP 转化为 α-TCP；(3)缺钙的 HA 转为氧羟基磷灰石、α-TCP 和 β-TCP 的混合物。这些相变导致了材料体外溶解行为的显著变化。

这些不同的结构和组成改变了生物反应。显然，尚未特别针对生物材料确认这一观点，但可以通过生物磷灰石的行为进行推断。例如，增加钙/磷比例、氟和碳酸盐含量以及结晶度都会增大钙化组织中生物沉淀物的稳定性(Posner 1985；Van Raemdonck 等，1984)。总体而言，磷酸钙陶瓷的钙磷比值为 1.5～1.67——分别指磷酸三钙和羟基磷灰石——能产生最有利的组织反应。鉴于已知生物活性陶瓷化学组成的变化范围以及很少

能用到纯羟基磷灰石这一客观事实(制备100%纯羟基磷灰石需要很先进的技术,因而通常使用羟基磷灰石很难确认是纯羟基磷灰石——译者注)。广义术语“磷酸钙陶瓷”(CPC)已被提议用以取代专门术语“羟基磷灰石”(Ducheyne,1987)。因而每种CPC材料可以根据其独特的化学、物理性质而被限定。

· p. 70 ·

2.3.2.3 生物活性陶瓷复合材料

生物陶瓷复合材料有比单一组分的材料更大的优越性。有3个不同的设计目标用作开发生物陶瓷复合材料的标准:(1)利用对生物陶瓷的有利的组织反应,并用第二相加强陶瓷强度;(2)利用生物陶瓷材料作为第二相获得满意的强度和刚度;(3)为组织再生合成支架材料(Ducheyne,1987)。

生物活性玻璃的强度和韧性较低,其原因在于对生物活性的设计要求超过了对任何机械性能的要求,因而机械性能受到限制。在生物活性玻璃中网络形成剂存在最大密度,超过这一密度,维持生物活性扩散反应就变得迟滞缓慢(Ducheyne,1987)。生物活性玻璃复合材料的开发避免了这个生物活性玻璃在设计上的限制。

利用不锈钢增强生物活性玻璃,可以使最大强度比单纯玻璃的强度大8倍,而断裂韧性比单纯玻璃的大几个数量级(Ducheyne和Hench,1982)。这些结果可以通过以下事实来解释:金属增强,降低了具有临界裂纹长度的裂纹数量,在玻璃内导致残留压应力,而使裂纹钝化(Ducheyne,1985)。断裂机制用5步加和结果阐明:(1)在玻璃中出现I型裂纹;(2)裂纹钝化;(3)纤维的塑性变形;(4)玻璃/纤维脱键;(5)纤维断裂(Decheyne,1985)。

虽然已观察到玻璃与周围组织的界面很稳定,动物模型中也还是观察到了炎性反应(Ducheyne,1987;Schepers等,1989)。然而,钛纤维增强的生物活性玻璃周围的组织学变化与未增强的生物活性玻璃周围的组织变化很相似(Gross等,1987),因而使用钛纤维而非使用钴-铬或不锈钢纤维主要是考虑到更紧密的骨对合(Schepers等,1989)。

通过热处理产生第二相方法也可发展生物活性玻璃复合材料(Gross和Strunz,1980,1985;Kitsugi等,1986)。改变烧结温度以及生物活性玻璃的组成,可以制备稳定的多相生物活性玻璃复合材料。加入氧磷灰石、氟磷灰石、β-白重石和/或β-磷酸钙使弯曲强度比未增强的生物活性玻璃45S5大2~5倍(Kitsugi等,1986)。釉质基中掺合生物活性玻璃颗粒的釉质化涂层被涂覆在金属基体上(Broemer等,1979)。釉质材料通过减小玻璃与金属之间热膨胀系数的差异来加强玻璃/金属键合。这种方法的不足在于釉质的成分产生不良的组织反应。

· p. 71 ·

2.3.2.4 生物活性陶瓷的关键性能

目前对生物陶瓷的研究主要集中在以下领域:(1)制作-组成-结构-性质的协同作用特点;(2)体内功能状态下的特点;(3)建立体外实验和体内功能状态下的联系(Ducheyne,1987)。对于理解植入体表面处和组织中的反应以及植入体/组织界面键合很重要的性质罗列如下(Ducheyne,1987):(1)表面活性的特征,包括表面分析、生物化学和离子转运;

(2)理化性质,涉及强度和降解性,组织/陶瓷界面稳定性和组织吸收情况;(3)生物力学,与强度、刚度、设计、磨损和组织重塑有关。必须注意这些性质是与时间相关连的,因此必须是与承重过程和环境历经相关的函数。这些特点的重要性由于各种原因被低估了,诸如像上面讨论的实验结果中的变异性和生物性材料潜在的局限性,如疲劳、断裂和涂层基体断裂以及并不希望的材料降解。

重要的物理性质包括:(1)粉末颗粒的大小;(2)颗粒形状;(3)孔隙大小;(4)孔隙形状;(5)孔隙尺寸分布;(6)比表面积;(7)相组成;(8)晶体结构;(9) 晶体大小;(10)晶粒大小;(11) 密度;(12)涂层厚度;(13) 硬度和表面粗糙度。

用筛选法或定量体视成像技术可以对初始粉末的颗粒大小、外形和分布情况进行鉴定。孔隙大小、形状和分布等相对于强度和生物反应性也是重要的性质,可以用体视显微镜和/或扫描电镜来定量。比表面对理解陶瓷/液体界面处的溶解和沉淀反应很重要,可以用 B.E.T 技术对其进行研究。

用 X 射线衍射方法可测定材料相组成,FTIR 可以作为一种必要的辅助技术,因为它可以确定 X 射线衍射不能测定的相组成的数量和结构(Ducheyne,1990)。根据晶粒大小的数量级可以用光学显微镜、SEM 或 TEM 测定晶粒大小,另外,TEM 对第二相、晶体结构和晶格缺陷的定性研究均有帮助。AES 和 XPS 也可用来测定表面及界面成分。

通过 ESCA 可以分析化学稳定性和表面活性,还能测出离子流动和 ζ 电位。有假说认为 CPC 的 ζ 电位会影响骨形成,还认为 ζ 电位的变化反映了离子交换和材料溶解过程中陶瓷表面的变化情况(Kim 等,1990)。有人推断,存在两种不同的活性表达方式——溶液介导和细胞介导(Jarcho,1981)。

模拟体内环境是另一个参数,它在评价生物陶瓷的化学稳定性和表面活性上可作为参考指标。诸如溶液中电解质的类型和浓度以及细胞或蛋白质的存在等,这些因素可能会影响体外浸泡结果。例如,Kokubo 等(1990b)对 A W 玻璃陶瓷的研究就表明,与人体血浆的组成、浓度和 pH 值一致的溶液最准确地再现材料在体内的表面结构变化,然而更标准的三羟甲基氨基甲烷缓冲液却不能再现这些变化.

• p.72 •

承重类型在对骨键合行为的分析中也很重要。植入体/组织界面的完整性极大地依赖承重方式的特殊性质,因为承重也会改变界面的化学和力学行为(Ducheyne 等,1977;1985)。

生物活性陶瓷的机械性能依赖于上述理化参数,其中限制参数是其低的拉伸强度和断裂韧性,因而它们按体材方式的应用就局限于仅承担压负荷的部位。最主要的工程目的就是将陶瓷作为真正的植入体并使材料结构能支撑起拉伸应力,为达到这个目的已经尝试了 4 种方法:(1)使用生物活性陶瓷作为金属或陶瓷基体的涂层(Ducheyne 等,1980;Greenspan 和 Hench,1976);(2) 使玻璃结晶化(Gross 等,1981);(3)将断裂力学原理作为设计方法(Ritter 等,1979);(4) 用第二相增强陶瓷(Ducheyne 和 Hench,1982)。方法(2)~(4)在前面已经讨论过,用生物活性陶瓷涂覆金属的处理技术上面也已讨论了,现在集中讨论陶瓷/基体键合的机械完整性。

生物陶瓷涂层在完成其功能之前必须稳定(包括化学和机械稳定性),但应指出,所需要的特殊性能依赖于特殊应用目的(Ducheyne,1990)。例如,如果用 CPC 材料涂层金属柄

以固定光滑的全髋关节假体，那么在假体使用期间陶瓷/金属键合必须保持完整；但是，如果CPC涂层用于一个多孔假体表面以加速组织向金属孔内生长，那么只需要在组织完成向内生长之前保持陶瓷/金属键合稳定就够了。

陶瓷/金属键合的机械性能测试还没有得到仔细研究。虽然存在许多测试方法，比如推出试验、重叠剪切试验、三点和四点弯曲试验、双悬臂梁式试验、双重扭曲试验、缺口和划痕试验等(Lacefield，1990)，但是进行其中的每一种试验都有许多固有的困难，尤其是针对薄而易脆的涂层。在运用界面"断裂韧性"的测试中，采用了更基本的力学方法(Filiaggi 和 Pilliar，1989)，测试结果减小了变异性。

最近，体外推出试验结果显示，陶瓷/金属键合是这一系统中"薄弱连结"，在陶瓷/组织键合断裂前断裂(Papillon 等，1990；Poser 等，1990；Teske 等，1989)。因此，有理由担心在长期功能状态下脆弱的陶瓷/金属键合及其界面的完整性。应当注意，无论是单就陶瓷还是陶瓷/金属界面，疲劳测试均未见报道。在动态承重情况下的材料行为代表了一个重要的评价参数，是一个很需要研究的领域(Koeneman 等，1990；Lemons，1988)。

2.4 聚合物在全关节置换中的应用

2.4.1 作为灌浆材料的聚合物：骨水泥

骨水泥的主要功能是通过填注假体和周围骨之间的空隙而固定植入的假体，并将负荷从假体传导至骨。实现这些功能依赖于骨水泥的化学成分，加工的处理过程，以及它的物理、热学和机械性质。骨水泥最早是由Charnley(1960)作为一种将假体固定到骨上的方法而首次应用于矫形外科。从那个时候起，其结构和成分基本未发生改变，目前临床上应用的骨水泥仍然是以甲基丙烯酸甲酯为主的聚合物。

· p. 73 ·

2.4.1.1 聚甲基丙烯酸甲酯

聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)是一种广泛应用的工业类丙烯酸，其作为牙齿粘合剂的历史也很悠久。虽然这些物质同应用于矫形外科的骨水泥一样都属于PMMA，但在它们之间也存在着显著的差异。有机玻璃是一种在加压条件下受热固化的聚合物，而外科用的PMMA是一种可用于混合的自固化聚合物。

物理化学和热学性能

PMMA是一种丙烯酸的聚合物，甲基丙烯酸甲酯的基本化学式为

$$CH_2{=}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}{-}COOCH_3$$

将PMMA或者PMMA-苯乙烯共聚物的粉末珠粒与甲基丙烯酸甲酯的液态单体混合在一起，通过自由基反应而发生聚合作用。聚合作用是由过氧化苯甲酰诱发的。骨水泥也含有一定数量的其它成分。约有75ppm的对苯二酚作为抑制剂加在单体中，加入2.7Vol%的苯二甲胺作为促进剂，以分解过氧化物并加速冷固化(Park，1984b)。大约有10wt%的硫酸钡作为乳浊剂加入聚合物粉末中。

骨水泥是一种具有4种相单元的物质，包括聚合物珠粒、周围基质、硫酸钡和空隙(图2-11)(Haas 等,1975)。丙烯酸聚合物因其分子链具有庞大的侧链基团而是非晶的(Park,1984a)。PMMA中不存在交联，而硫酸钡是非溶性的(Kusy,1978)。固化骨水泥的分子量是由聚合前聚合物粉末的分子量决定的(Kusy,1978;Park,1984a)。粉末的分子量和固化后骨水泥的分子量有微小的差异，其平均分子量范围为$1\sim5\times10^5$g/mol(Haas 等,1975;Kusy,1978)。

粘度测量显示，丙烯酸骨水泥是一种非牛顿型的假可塑性物质(Krause 等,1982)。了解骨水泥流动特性的重要性有两个原因：第一，外科医生大约有7min的时间来混合骨水泥并用骨水泥枪将其注入体内。加工过程中的某些变化例如加压、真空搅拌、离心或纤维增强必须在这一限定时间内完成。第二，一旦注入骨内，骨水泥必须能够渗入骨小梁之间的间隙。



图2-11 PMMA骨水泥显微结构二维示意图。固化后具有4种相：(1)聚合物珠，(2)周围基质，(3)$BaSO_4$颗粒，(4)孔隙[引自Park(1984a)]

· p. 74 ·

聚合的时间过程是，开始时有3～5min的潜伏期，在这段时间内骨水泥的温度和粘度保持恒定，并处于一种面团期。过了这段时期，骨水泥的温度和粘度迅速增高，约需10min后到达峰值温度。固化时间是指到达峰值温度和环境温度的平均值所需的时间(Park,1984b)。

聚合反应属高度放热反应，在面团期会迅速产热。最高温度可达124℃(Saha和Pal,1984a)。温度的升高能导致单体的蒸发，也能使塑性期骨水泥内的气泡膨胀10vol.%(Charnley,1970;de Wijn 等,1975a;Haas 等,1975)。放热期体积膨胀后，随之而来的是冷固过程中骨水泥皱缩约22Vol%(de Wijn 等,1975a)。

聚合过程常受到温度、湿度和粉/液比的影响(Haas 等,1975;Meyer 等,1973);Swenson 等,1981;Turner 等,1981,1982;Park,1984b)。当环境温度降低时，固化时间延长。在搅拌前降低骨水泥各组成成分的温度能产生较小的自由基衰变率和较低的孔隙率(Turner 等,1982)。当粉/液比增高时，会降低峰值聚合温度和减少固化时间(Haas 等,1975;Meyer 等,1973)。

自由基聚合过程中的固化反应可用电子顺磁共振(EPR)来定量(Looney和Park,1986;Turner 等,1981,1982)。这项技术证实了粉/液比增高时，会导致自由基的寿命和峰值到达时间的缩短。这一变化的化学基础可理解为增高的粉/液比会导致混合物中引发剂的浓度增高，从而加速了聚合反应(Turner 等,1981)。EPR还证实了，混合后的一周内，自由基的衰变是按一级动力学反应进行的。这一发现提示，自由基的衰变很可能是由链转移过程产生的(Turner 等,1982)。固化过程也要受周围环境的影响。PMMA在体内的固化时间长于在体外所需的时间(Looney和Park,1986)。在体内固化的样本还具有较低的密度(Park,1984b)。

峰值温度和固化时间同样受到骨水泥化学组成的影响。若用4-N,N-二甲氨基苯乙醇替代4-N,N-甲基对甲苯胺，则可操作时间会缩短(Brauer 等,1986)。若用较大分子量的甲

基丙烯酸酯部分替代甲基丙烯酸甲酯，或在原配方中增加少量的季戊四醇四-(3-巯基丙酸酯)，则峰值温度会相应下降。

机械性能

骨水泥的性质由下列因素决定：粉末和单体的化学成分，粉末的大小、形状和分布，液-粉比率，操作和成形条件，颗粒-基质间作用，分子量，化学添加剂，孔隙率和残余应力。外部因素，例如搅拌和固化的环境及技术也会影响骨水泥的性质。

· p. 75 ·

静态力学性能

骨水泥的模量是在 2～5GPa 之间(Haas 等，1975；Kusy，1978；Lee 等，1977)。PMMA 的性能类似于其它的易碎物质，压缩强度大于拉伸强度。骨水泥的极限拉伸强度在 25～50MPa 范围内，压缩强度在 65～100MPa 范围内(Haas 等，1975；Kusy，1978；Lee 等，1977；Saha 和 Pal，1984a；Sih 和 Berman，1980)。骨水泥的不同类型、制备、应变率和其它测试情况见表 2-12。

在体温(37℃)下测试与环境温度(25℃)下测试相比较，压缩模量下降 4%，压缩强度下降 10%(Lautenschlager 等，1976a；Lee 等，1977)。Jaffe 等人(1974)在 0～80℃范围内测试骨水泥的压缩应力，提示有 0.3MPa/℃的降低率。Haas 等人(1975)报道了含硫酸钡的骨水泥压缩强度会降低 10%，而粉/液比增高对压缩强度则无影响。

Jaffe 等人(1974)还报道了在 37℃牛血清中储存两年的骨水泥，其压缩及弯曲强度并无降低。在兔胫骨中植入时间超过两年的样本，三点弯曲强度无显著下降(Rostoker 等，1979)。但是，有作者报道在蒸馏水中浸泡 10 个月的样本，其拉伸强度降低约 50%(Kusy，1978)。

粘弹性能

同绝大多数的聚合物类似，骨水泥具有滞弹性和粘弹性的双重性质。骨水泥的模量和极限强度随应变率的增高而增高(Lee 等，1977；Saha 和 Pal，1983)。由于粘弹性的存在，使应力松弛和蠕变成为 PMMA 的特性，而这些特性很可能是导致假体松动的原因(Chwirut，1984；Saha 和 Pal，1984a)。蠕变还可能导致微裂纹和微裂纹的产生，而这些也能引起骨水泥的断裂和松动(Chwirut，1984)。

· p. 76 ·

影响 PMMA 蠕变性能的最重要因素为孔隙率、残存单体量、粉末的大小以及甲基丙烯酸酯-苯乙烯共聚物的添加量(Treharne 和 Brown，1975)。降低孔隙率和单体残留，增加粉末大小和密度，以及使用共聚物皆能增强抗蠕变的能力。Pal 和 Saha(1882)的实验证实承受 1%压缩应变的 PMMA 会在 8h 内产生 24%的应力松弛，而 10.5MPa 的应力可于 24h 内导致 70%的蠕变。Chwirut(1984)进行了压缩蠕变试验，其应力水平等于用有限元法分析骨水泥近表层而得出的应力值。测得的蠕变在 200h 后能大于弹性应变。对短时负荷不会引起微裂纹的应力水平，随负荷时间延长而产生众多的微裂纹。

已建立了系列的蠕变和应力松弛数学模型。Pal 和 Saha(1982)发现使用一种简单的

指数模型即足以说明问题，而 Chwirut(1984)则使用了多参数的指数模型，McKellop(1990a)使用了一个非线性的双幂定律模型。

断裂韧性

用断裂力学来理解全关节置换中材料的性能是很关键的。这一理论是分析和设计生物材料的基本条件，其基本概念即是预测裂纹的尺寸和速度，因为这些材料一旦植入后是无法测量的。考虑到裂纹和裂痕等类似现象的产生多发生于假体植入时，所以首要的是分析材料阻止裂纹扩展的能力。

对 PMMA 断裂韧性的研究，多数作者证实了 K_{IC}值位于 1～2MN・$m^{-3/2}$的范围内(Freitag 和 Cannon，1976；Pilliar 等，1986b；Robinson 等，1981；Sih 和 Berman，1980；Stark，1979；Topoleski 等，1990b；Wright 和 Trent，1979)(表 2-12)。

Sih 和 Berman(1980)研究了铸模压力和温度对断裂韧性的影响，结果显示断裂韧性随压力升高而增高，与温度则无相关性。Robinson 等(1981)报道了低粘度骨水泥的韧性较普通骨水泥低，但断口分析并未显示在机制上有何不同，这提示考虑 K_{IC}的不同。

表 2-12　骨水泥的静态力学性能

性　能	范　围	参考文献
拉伸模量(GPa)	2410～2760	Kusy(1978)
压缩模量(GPa)	2140～2760	Haas 等(1975)，Lee 等(1977)，Pilliar 等(1976)
极限拉伸强度(MPa)	24～48.2	Haas 等(1975)，Kusy(1978)，Lautenschlager 等(1976a,b)，Lee 等(1977)，Pilliar 等(1976)，Sih 和 Berman(1980)
极限压缩强度(MPa)	77～91.7	Haas 等(1975)，Knoell 等(1975)，Lautenschlager 等(1976a,b)，Lee 等(1977)
剪切强度(MPa)	41	Lee 等(1977)
挠曲强度(MPa)	50～82.3	de Wijn 等(1975b)，Haas 等(1975)，Knoell 等(1975)
断裂韧性(MN・$m^{-3/2}$)	0.88～1.55	Freitag 和 Cannon(1976)，Robinson(1981)，Berman(1980)，Stark(1979)，Topoleski 等，(1990b)，Wright 和 Trent(1979)

不少学者研究了生理环境因素对断裂韧性的影响。Freitag 和 Cannon(1976)发现浸泡于 37℃牛血清中样本的断裂韧性高于暴露于空气中的样本，提示牛血清对裂纹顶端有增韧的作用。Pilliar 等人(1986b)发明了一种微短棒状断裂韧性样本以用于体内老化和其后的系列试验。结果显示植入肌肉内 120 天的骨水泥不降低断裂性能。

不同品牌骨水泥相对韧性的测试结果各异(Freitag 和 Cannon，1976；Robinson 等，1981；Stark 1979)，这可能是由于测试条件的不同，以及严格的断裂试验实施困难所致。

• p. 77 •

疲劳性能

由于关节假体周期性承重的性质和人均关节承重次数每年为 100～200 万次，高循环周期疲劳强度是假体最关键的机械特性。行走中的周期性负重所致的疲劳长期以来被认为是骨水泥假体发生机械性断裂的原因。然而，直到最近才最终证实了疲劳是体内假

体断裂的机制(Topoleski 等,1990a)。

最近报道的骨水泥的特性研究,重点多在疲劳性质的探讨上(Krause 和 Mathis,1988;Saha 和 Pal,1984a)。不同商品牌号的骨水泥在不同的环境和状态下测试,其疲劳强度位于5~25MPa范围内(表2-13)(Burke 等,1984;Carter 等,1982;Davies 等,1987a,b,1989;Freitag 和 Cannon,1977;Gates 等,1983;Johnson 等,1989;Krause 等,1988b;Pilliar 等,1976;Saha 和 Pal,1984a;Topoleski,1990;Topoleski 等,1991a,b)。比较这些结果是不明智的,因为这些骨水泥的类型、样本品种、制备、储存、负荷方式、测试环境和频率、样本尺寸以及统计方式均不相同。表2-13中列举了不同品牌骨水泥的疲劳强度。

表 2-13 丙烯酸骨水泥疲劳特性汇总

[摘自 Krause 和 Math(1988),J Biomed Mater Res:Appl. Biomat 22(Al),37~53]

作者	牌号	填料/条件	试验模式	频率(Hz)	测试环境	试验域	对数失效循环
Jaffe 等	Simplex		压缩	30	血清,37℃	14~17(MPa)	
(1974)	CMW		压缩	30	血清,37℃	14~17	
Pilliar 等	CMW		轴向拉伸	1	空气	10	
(1976,1977)	CMW	2%碳纤维	轴向拉伸	1	空气	15	
Freitag 和	Simplex		旋转梁	22	血清,37℃	6.9	
Canon(1977)	ZimmerReg		拉伸-压缩	22		6.9	
Schurann 等	Palacos		轴向拉伸	2	空气		4.56
(1978)	Palacos	庆大霉素	压缩				3.89
	Palacos	全血	+20.4MPa				3.66
	Palacos	庆大霉素+全血					3.47
Carter 等	Simplex		轴向拉伸-	2	潮湿,37℃	<0.005ε	
(1982)			压缩				
Gates 等	Simplex		轴向拉伸	2	相对湿度	<0.005ε	
(1983)					100%,37℃		
Burke 等	Simplex		轴向拉伸-	2	潮湿,37℃	<0.005ε	3.62
(1984)		离心后	压缩应变	2		<0.005ε	4.00
Davies 等	Simplex		轴向拉伸-	2	相对湿度	<0.001ε	
(1987a,b,	Simplex	离心后	压缩	2	100%,37℃	<0.001ε	
1989)	Palacos		轴向拉伸-	2	相对湿度	<0.005ε	3.62(3.65)[a]
	Palacos	庆大霉素	压缩	2	100%,37℃		3.59(3.39)
	Simplex		应变				3.38(3.94)
	AKZ			2			3.21(3.71)
	Simplex		轴向拉伸-	2	潮湿,37℃	0.005ε	3.33(4.05)
	Zimmer Reg		压缩	2			2.99(3.53)
	Zimmer LVC		应变,应力	2			2.99(3.50)
						15MPa	4.18(4.53)
							2.94(3.90)
							3.41(3.92)

续表 2-13

作者	牌号	填料·条件	试验模式	频率(Hz)	测试环境	试验域	对数失效循环
John 等(1989)	Simplex	离心后	轴向,零拉伸 20MPa	1	空气		
				2	空气		
				5	空气		
				10	空气,生理盐水,37℃		
				20	空气,生理盐水,37℃		
Topoleski 等(1991b)	Simplex		旋转弯曲	—	生理盐水,37℃	15	~4.70 (~5.48)
						20	~4.40 (~4.85)
						30	~3.48 (~3.78)

ε:应变; a:括号内的值为离心样品。

Jaffe 等(1974)报道了骨水泥的压缩疲劳强度极限为 14~17MPa,在 37℃的牛血清中储存两年后这一性质并无下降。而 Freitag 和 Cannon(1977)的试验证实了在 37℃牛血清中浸泡的样本,其扭曲疲劳寿命长于暴露于空气中的样本;此外还发现加入硫酸钡对延长疲劳寿命不产生任何影响。导致失效的循环次数越多,则断裂面增加,提示在低应力条件下,断裂是通过众多微裂纹的汇聚而引发的。

Carter 等(1882)进行了完全互逆的低周拉伸-压缩疲劳试验,并对限定应变失效的概率进行了分析。结果显示,孔隙分布是决定疲劳强度和数据变化的关键因素。相似的结果同样可见于拉伸-拉伸疲劳试验,说明在损耗的集聚过程中,压缩半周期的效应可忽略不计,而最大循环拉伸应变导致了疲劳失效(Gates 等,1983)。这项研究进一步说明孔隙是影响骨水泥疲劳的关键因素。所有的研究均显示为 *S-N* 曲线中使用应变替代应力后,缩小了数据的变化范围。

已有研究证实,由于体内骨水泥与骨结合界面粗糙,骨水泥的孔隙率以及应力集中的结果,容易产生裂纹,疲劳裂纹扩展是疲劳的主要阶段(Wright 和 Robinson,1982;Rimnac 等,1986)。因此现有的研究多把重点放在疲劳过程中的裂纹扩展阶段。断口分析已显示出常规粘度和低粘度的两种骨水泥均具有内含气泡的微区结构。断裂带恰好位于预聚物珠和包绕着硫酸钡颗粒的气泡之间(Beaumont,1977;Beaumont 和 Young,1975;Wright 和 Robinson,1982)。此外,已经观察到,疲劳裂纹在加载状态下钝化和在卸载条件下的重尖锐化(Wright 和 Robinson,1982)。

· p.78~79 ·

部分研究对不同品牌骨水泥的机械性能进行了评价。Davies 等(1987a,b,1989)指出 Palacos-R 的拉伸强度和断裂应变大于 Simplex-P。而另一些研究则提示 Simplex-P、Zimmer-Regular 和 Zimmer-LVC 牌骨水泥的拉伸强度无明显差异。然而在 15MPa 循环应力水平时,Simplex-P 的失效概率小于 Zimmer 和 Zimmer-LVC(Davies,等,1987b),而 Palacos-R 和 Simplex-P 之间则差异不显著(Davies 等,1989)。导致这些特性差异的相关的失

效机制尚有待研究。

Krause 等(1988a)提出了根据非线性最小平方拟合的统计学公式来分析疲劳资料。这种分析可供建立 S-N 曲线和 P-S-N 曲面(P 是失效概率,S 是应力,而 N 是疲劳循环次数)。在一百万次的循环实验中,Simplex-P 和 Zimmer-LVC 的疲劳极限无明显差异,而 Zimmer-Regular 的疲劳极限则较低(Krause 等,1988b)。

总的来说,大多数的研究尚未从根本上阐明骨水泥的疲劳特性,而有关断裂机制的学说绝大部分也未能证实。所以,目前的研究结论仅代表性能测定,至于具体机制尚待研究(Krause 和 Mathis,1988)。

断口分析

由于断裂韧性和耐疲劳性质与分子量的大小有关,故 PMMA 的断裂性质也与分子量有关。当分子量低于 60 000g/mol 时,断裂面为毛玻璃状,而当分子量大于 90 000g/mol 时,断裂面上产生微裂纹,即银纹(Kusy 和 Turner,1977)。一般情况下疲劳断裂面是较粗糙的,而快速折断面则较平滑(Freitag 和 Cannon,1977;Topoleski 等,1990a)。

Willert 等(1979)研究了在体内和体外聚合的 PMMA 的形态学,结果发现在活组织中聚合的骨水泥表面形态与在实验室的显著不同。在体外聚合者,表面均一且完整;而体内聚合的骨水泥则肉眼可见皱折。在显微镜下,体内聚合物的表面粗糙而不规则,有开孔,有时存在游离的粉珠。体内聚合物的表面为多孔型,从而为裂纹的发生提供了潜在位点。

在一项综合性研究中,将体内发生断裂的骨水泥样本同体外一定负荷条件下发生断裂的样本进行了分析比较(Topoleski 等,1990a)。断口研究资料首次证实,疲劳是骨水泥发生机械性失效的首要机制。疲劳裂纹的扩展是通过在原有裂纹的顶端引起一个微裂缺损区而产生的。其它可影响断裂的显微结构有气泡,可导致快速非稳定性断裂;硫酸钡颗粒和断面的磨损,可产生颗粒碎屑(Topoleski 等,1990a)。

甲基丙烯酸甲酯的缺点

·p.80·

关节假体的无菌性松动与骨水泥的理化性质、机械性质有关。聚合过程中的产热效应有以下两方面的副作用:第一,聚合过程中释放的热量,能引起周围组织的坏死(Jefferiss 等,1975)。第二,冷固过程中骨水泥的收缩会在骨水泥和骨之间留下缝隙(de Wijn 等,1975a)。热胀冷缩,压力性坏死,血管的缺失以及缝隙中纤维组织的形成均可导致粘连不牢和骨水泥与骨之间应力难以传递。此外,骨水泥中气泡的形成也会降低材料的坚固性(Burke 等,1984)。甲基丙烯酸甲酯单体和其它的化学成分还具有细胞毒性。残留的单体能从骨水泥中逸出并被组织吸收,进一步通过生物反应能加速骨再塑形和假体松动(Meyer 等,1973)。

这些负面的理化效应导致了机械性能不足,最主要的就是骨与骨水泥间形成薄弱连接。各成分间的弱结合则引起应力传递困难。所以,骨水泥受到了较大的应力可能断裂,而在骨上的应力较低时又容易产生骨吸收(Huiskes,1984)。

已在改善骨水泥性质的方法上进行了众多的研究。这些方法包括:加压(de Wijn 等,1975b;Weinstein 等,1976)、真空搅拌(Wixson 等,1985),离心(Burke 等,1984)、纤维增强

(Fishbane 和 Pond，1977；Knoell 等，1975；Pal 和 Saha，1982；Pilliar 等，1976，1977；Pourdeyhimi 和 Wagner，1989；Pourdeyhimi 等，1986；Robinson 等，1981；Saha 和 Pal，1983，1986；Taitsman 和 Saha，1977；Topoleski 1900；Topoleski 等，1990b，1991a，b；Wright 和 Trent，1979)、骨粒浸渍(Liu 等，1987；Park 等，1986)，骨水泥替代材料(Gerhart 等，1988，1989；Ishihara 和 Nakabayashi，1989；Litsky 等，1986；Rieger 等，1989，1990；Weightman 等，1987)以及股骨柄的 PMMA 预喷涂(Barb 等，1982；Park 等，1982；Raab 等，1982)。

2.4.1.2 材料/力学修饰

降低孔隙率

PMMA 中裂缝的产生多是由于搅拌过程中混入了空气或聚合过程中单体蒸发膨胀所致。Kusy(1978)证实这种孔隙率的范围是 1%～8%，其平均裂缝尺寸比商用 PMMA 的裂缝尺寸大 5 倍。在体内状况下，由于反应放热、搅拌、植入技术的差异以及体液的影响，骨水泥的孔隙率更高。

对骨水泥的加压能降低聚合反应的挥发，增高单体的沸点，从而减低孔隙率(de Wijn 等，1975b)。在 2atm 压力下固化的骨水泥，其孔隙率减低而弯曲强度则增加了 40%～70%(de Wijn 等，1975b)。与之相类似，Weinstein 等人(1976)的实验证实，高压植入技术能使骨水泥的强度增加 20%。Saha 和 Pal(1884a)采用超声振荡的方法降低孔隙率，结果使骨水泥的压缩强度和能量吸收量增大 10%～15%。Wixson 等人(1985)通过在真空环境中搅拌骨水泥来降低孔隙率，结果证实真空下搅拌的样本比常规下搅拌的样本具有更长的失效时间。

• p. 81 •

Burke 等人(1984)通过离心的方法制备 PMMA 样本，定性观察到了孔隙率的降低，然而，孔隙的数量、尺寸及分布尚未定量。离心作用同时对骨水泥的机械性能有一定影响。拉伸强度、拉伸应变以及 0.005 应变下的疲劳寿命分别递增 24%，54%和 136%，而植入时间、峰值温度、模量则没有变化。

Davies 等人(1987a)在低循环应变率(0.001～0.01)条件下重复上述试验。结果证实离心作用能提高所有应变测试水平下的疲劳寿命。未离心和离心后骨水泥的疲劳极限分别为 3.5 和 4MPa(Krause 和 Mathis，1988)。然而在离心后并不显著增进高循环疲劳性能。这一概念是由 Topoleski(1990)提出的，他认为在低应力(高循环疲劳)条件下离心作用较弱的原因是疲劳失效，是由样本表面的微机械性能决定的。此外随着样本在测试开始时所受应力密度的增高，孔隙率对骨水泥疲劳寿命的影响也逐步降低(Topoleski，1990；Topoleski 等，1991b)。

Rimnac 等人(1986)认为由骨水泥不均匀结合所致的骨/骨水泥界面的不完整是裂隙易产生的部位，因此裂纹的扩展是一重要的机械性质。鉴于此，他们进行了断裂韧性和裂纹扩展试验，结果证实离心作用对这些性能并无影响。虽然这些力学试验设计严谨，但体内骨水泥的表面形貌有助于早期裂纹产生仍然只是一项假说。这一假说未能得到证实的原因是界面处的应力强度属未知数，此外若切口处的应力强度大于孔隙处，上述假说也不能证实。目前尚待完成的基础研究是测定在何种裂缝尺寸和应力强度下，疲劳改变由起始

期转入扩展期。这一研究还应包括类似于在有孔金属上完成的各类分析。需要指出的是孔隙的彻底清除并不能最大程度地提高材料的强度，因为当材料中空泡的尺寸和比例低于某一限度时，微裂纹钝化的能力也会相应降低。

PMMA 复合材料

增强剂经常被用来增强易碎物质的拉伸负荷能力，骨水泥亦不例外。金属丝、碳纤维和颗粒、石墨纤维和颗粒(Ekstrand 等，1987；Knoell 等，1975；Pilliar 等，1976，1977；Pal 和 Saha，1982；Pourdeyhimi 等，1986；Robinson 等，1981；Saha 和 Pal，1983，1984b，1986；Wright 和 Robinson，1982；Wright 等，1984)、芳族聚酰胺(Pourdeyhimi 等，1986；Saha 和 Pal，1984b；Wright 和 Trent，1979)、不锈钢(Taitsman 和 Saha，1977；Fishbane 和 Pond，1977)、钛(Schnur 和 Lee，1983；Topoleski 等，1990b)、玻璃(Beaumont，1977)、聚乙烯(Pourdeyhimi 和 Wagner，1989)、弹性体(Murakami 等，1988)和骨颗粒(Liu 等，1987；Park 等，1986)均被采用过。这些研究的结果见表 2-14。

• p.82 •

表 2-14 增强 PMMA 的力学性能

参考文献	增强相			主要结果
	类型	尺寸	比例	
Knoell 等(1975)	石墨	$l=6mm$	1,2,3,10 w/o	模量、极限压缩强度、弯曲强度增加
Pilliar 等(1976)	碳素	$l=6mm$ $D=7\mu m$	2 v/o	极限拉伸强度增加 60% 模量增加 100%
Pilliar 等(1977)	碳素	$l=6mm$ $D=10\sim15\mu m$	1,2 v/o	静态、动态模量增加
Robinson 等(1981)	碳素	$l=1.5mm$ $D=10\mu m$	2 v/o	极限压缩强度增加 5%，K_{IC}增加 30%
Wright 和 Robinson(1982)	碳素	$l=1.5mm$	2 v/o	da/dN 降低 10%
Saha 和 Pal (1985)	碳素		2 w/o	极限压缩强度增加 11%，剪切强度增加 19%， 极限拉伸强度、挠曲强度增加 30% 模量增加 38%
Saha 和 Pal (1984b)	碳素 芳纶	$l=6mm$ $l=8mm$	1 w/o 2~4 w/o	极限拉伸强度增加 20%~30%
Pourdeyhimi 等(1986)	碳素 芳纶	$l=3.2mm$	1~7 w/o	K_{IC} 增加 100%，J_{IC} 增加 360%
Wright 和 Trent(1979)	芳纶	$l=13mm$	1~7 w/o	极限拉伸强度增加 32% K_{IC} 增加 74%
Taitsman 和 Saha(1977)	316L 不锈钢 Vitallium	$d=1mm$ $d=1mm$		极限拉伸强度增加 45%
Fishbane 和 Pond(1977)	316L 不锈钢	$l=0.5\sim6mm$ $d=65\sim90\mu m$	6.5 v/o	极限压缩强度增加 25%
Schnur 和 Lee(1983)	钛	$d=1mm$	16 v/o	模量增加 378%，极限压缩强度增加 65% 屈服强度增加 158%
Topoleski 等 (1990b,1991a,b)	钛	$l=1.5,5mm$ $d=18,22mm$	5 v/o	K_{IC}增加 50% σ_{FAT}增加 5%~10%
Pourdehimi 等 (1989)	聚乙烯	$l=3.2mm$ $d=38mm$	1~7 w/o	E、K_{IC}和弯曲强度仅增加到 1 w/o 处
Murkami 等(1988)	弹性体			K_{IC}增加 75%，ϵ_F增加 10%

w/o：重量百分数；v/o：体积百分数。

研究最多的增强剂是碳纤维。Knoell 等人(1975)通过在 PMMA 中加人 10wt%、6mm 长的碳纤维使其模量和压缩强度均有所增加。他们还证实了,在聚合的第二个阶段中加入碳纤维能降低固化峰值温度,提高粘度。Pilliar 等人(1976,1977)在试验中采用直径 7μm、长度 6mm、2Vol%的碳纤维,结果发现轴向疲劳强度比未增强的 PMMA 提高了 50%,但也暴露了碳纤维挤出能力差、纤维分布不均一的问题。

• p. 83 •

用 2Vol%、长度为 1.5mm、直径为 10μm 的石墨纤维增强普通粘度和低粘度的骨水泥,能使二者的切口弯曲强度均提高 30%(Robinson 等,1981)。断口分析提示石墨纤维分布均一。增强机制是由于纤维与基质间键合力不足导致纤维被拉出。后续有关疲劳裂纹扩展机制的研究证实,经碳纤维增强后普通骨水泥和 LVC 骨水泥的裂纹扩展率均有一个数量级的降低,与应力密度因素对裂纹扩展率的影响范围相似(Wright 和 Robinson,1982;Wright 等,1984)。裂纹钝化的机制包括纤维断裂和纤维拔出两个方面。这些机制被 Ekstrand(1987)引用,他的研究显示了在蒸馏水中储存一个月的样本中,碳纤维和 PMMA 基质之间无粘附发生。

Saha 和 Pal(1984b)的试验也证实了在骨水泥中加人碳纤维(1wt%、长 6mm、直径 8μm)和芳族聚酰胺纤维(2～4wt%、长 12～13mm)能降低峰值温度,拉伸和压缩强度增加 20%～30%。他们还同时注意到了纤维的非均一分布和塑性的降低。在加入单体前对碳纤维和 PMMA 粉末进行机械搅拌可较好地解决纤维分布不均一的问题(Saha 和 Pal,1986)。采用哑铃形状的纤维能使更多的剪切应力在纤维和基质间传递,从而增强 30%的抗拉强度、11%的压缩强度、6%的轴向压缩强度、30%的弯曲强度和 19%的剪切强度。

另一些研究证实当 PMMA 中加人剪碎的芳族聚酰胺纤维后,加工处理会变得较为困难(Wright 和 Trent,1979)。由于这个原因,添加的芳族聚酰胺纤维不应超过 7%。即使这一较低的百分比,也能使断裂韧性增加 75%。Pourdeyhimi 等人(1986)通过将碳纤维和芳族聚酰胺纤维的含量调整至 1～10wt%范围内,对纤维的增强作用进行了更为透彻的研究。随着这两类纤维含量的增高,K_{IC}和 J_{IC}均相应增高。在纤维含量相同的情况下,用芳族聚酰胺纤维增强的 PMMA 比碳纤维增强的骨水泥具有更高的韧性,这是由于前者的能量耗散可能更大。

大多数研究集中在用延性的第二相增强 PMMA,例如用碳和芳族聚酰胺。然而,由于柔软的短纤维能在裂纹生长时增加能量的消耗,所以柔软的第二相优于易碎的第二相(Cooper 和 Piggott,1978)。此外,复合材料的抗断裂性能随纤维直径的增加而提高,但制造直径大于 10μm 的碳纤维不仅花费大且技术上存在相当难度(Cooper 和 Piggott,1978)。

用较大直径不锈钢(0.5～1.0mm)和钴-铬金属丝增强 PMMA 能使其拉伸、弯曲及剪切强度增加 80%(Saha 和 Pal,1984a;Taitsman 和 Saha,1977)。然而由于这种金属丝的尺寸较大,在临床上并不适用。采用 6.5Vol%、长度为 0.5～6mm、直径为 65～90μm 的不锈钢细丝作为增强材料,也能使拉伸及压缩强度相应升高(Fishbane 和 Pond,1977)。

使用钛丝作为增强材料较碳纤维或芳族聚酰胺纤维具有以下的优点:(1)钛丝是柔软的,在断裂前能产生弹性形变,(2)由于钛丝是由拉丝工艺制成的,因此在纤维直径上不受限制,(3)钛丝面较粗糙,使基质与纤维间的粘合更紧密(Topoleski 等,1990b)。此外,钛丝

所具备的生物相容性也使它很适宜用作增强剂。

• p. 84 •

Schnur 和 Lee(1983)采用钛和 Ti-6Al-4V 的金属丝、片、网以及粉末来增强 PMMA。这一研究的目的更多的是想提高骨水泥的模量，而不是增加其强度。用 16Vol%直径为 1mm 的金属丝作增强物能使模量增加 400%，而最大压缩强度仅增加 75%。

最近发展了一种新型的纤维铺布技术，它能使纤维分布更均匀而复合树脂粘度仅轻度增高(Topoleski 等，1990b)。加入 5Vol%、长度为 1.5～5mm、直径为 12～22μm 的纤维丝，能使断裂韧性增加 50%。在低应力强度条件下，增强后 PMMA 的高循环疲劳寿命较未增强的 PMMA 及离心后的 PMMA 要高 5～10 倍(Topoleski 等，1991b)。由于纤维表面的粗糙，纤维与基质间的粘合更加紧密。失效机制包括纤维/基质的解聚，在纤维裂纹及纤维狭窄处的气泡形成(Topoleski 等，1990b)。

在另一项研究中，使用纤维长度为 3.2mm、直径为 38μm 的聚乙烯纤维，体积分数上升 7%(Pourdeyhimi 和 Wagner，1989)。然而，断裂韧性的增强只在纤维含量升至 1wt%时才出现。当纤维含量超过 1wt%时，模量以及弯曲强度则不再与之相关。添加聚乙烯后 PMMA 性能的有限提高可能与纤维/基质弱的键合及气泡存在有关。断口分析显示了纤维的塑性屈服、扭结和拔出，这些均为能量吸收的机制。

在另一项提高韧性的研究中，开发了一种用橡胶改性的骨水泥(Murkami 等，1988)。这种骨水泥具有多相的构造，即在刚性的聚合物核外包裹一层橡胶壳，而橡胶壳外面还覆盖了一层 PMMA。其可塑性和聚合温度并无变化。初步研究证实由于橡胶的坚韧产生了更多的塑性失效模式，PMMA 的断裂应变提高了，而断裂韧性则增加了 75%。

通过改变成分而提高骨水泥性能的最后一项措施是采用骨粒填充的骨水泥(Liu 等，1987；Park 等，1986)。这个系统可以用弹性基质中包裹椭圆形弹性颗粒的两相结构模型来模拟(Park 等，1986)。骨水泥和骨颗粒间的部分键合使得轴向和剪切系数随骨颗粒浓度的增高而增高，但同理论预测值尚有一定差异(Park 等，1986)。由于骨颗粒/骨水泥的弱键合以及骨颗粒之间的粘附不紧密，因此在裂纹扩展率降低的同时，这种骨水泥的拉伸和压缩强度也降低(Liu 等，1987；Park 等，1986)。

综上所述，影响增强 PMMA 加工及性能的因素包括以下几点：(1)第二相的类型；(2)第二相的尺寸；(3)第二相的体积分数；(4) 第二相的分布；(5)相间的相互作用；(6) 能量耗散的机制；(7) 搅拌技术；(8) 可塑性。

预涂层

• p. 85 •

预先喷涂一层 PMMA 的金属假体置入体内后固定更为牢靠。从原理上来看，这一预加工过程有以下 5 个优点：(1) 促进骨水泥的分布；(2) 促进应力的分布；(3) 更强的骨水泥/金属键合；(4) 手术中需用的未聚合骨水泥量减少，从而降低单体的释放，减轻聚合皱缩和孔隙率；(5) 通过增加金属被覆盖面而减少其溶解产物的释放。

在体内植入物表面喷涂 2mm 厚的骨水泥层，然后采用传统的植入技术植入 6 个月，再对其界面进行分析(Barb 等，1982)，结果显示经过预喷涂的植入物的骨水泥/金属键合以及骨水泥/骨键合比对照组增高了两倍。预喷涂骨水泥的密度较置入时聚合骨水泥的密

度高一些，这可能就是预喷涂能提高骨水泥性能的原因(Park 等，1982)。组织学的分析显示，骨水泥表层的部分预固化能降低组织反应，使形成的纤维层变薄(Park 等，1982)。

Raab 等(1982)对薄层的预喷涂技术进行了更为透彻的研究，并将提高预喷涂效果的所需步骤总结如下：(1) 需要预喷的材料表面必须经过一定的处理以防止弱边界层的产生；(2)喷涂时须保证植入物表面的润湿；(3)加工过程中不应在喷涂层内形成裂纹和空气泡；(4)喷涂层的固化温度应高于玻璃化转变所需温度以减轻应力的集中；(5) 喷涂层的厚度应能够耐受磨损。

不同的金属材料需要不同的表面制备技术，这正如不同界面的性能优化需要不同的界面条件。预喷涂材料的金属/骨水泥界面较之标准的传统界面具有更大的断裂韧性。在6.5MPa 应力下，预喷涂材料的疲劳寿命较传统材料提高了两倍，并且预喷涂材料中产生的裂纹均紧密粘合(Raab 等，1982)。

在体内取出的植入物，其金属/骨界面上有微裂纹存在(Maloney 等，1990)。但是这些微裂纹并不能证明就是假体断裂的主要方式。尚无研究证实这些裂纹是机械断裂的原因还是机械断裂的结果。骨水泥/骨之间的裂纹刚形成时是钝化的、不具有很大的威胁性。虽然在假体松动中经常能观察到骨水泥的断裂，但断裂的效应并不明确。断裂与假体松动的因果关系尚有待研究。同样需进一步探讨的还包括骨水泥断裂和临床上假体置入失败二者间的关系。

2.4.1.3 化学改性

虽然大多数骨水泥性能改进的研究都着重于 PMMA 的物理修饰，仍有部分学者对 PMMA 的化学改性以及骨水泥替代进行了研究(Gerhart 等，1988；Ishihara 和 Nakabayashi，1989；Litsky 等，1986；Rieger 等，1989，1990；Weightman 等，1987)。

· p. 86 ·

Weightman 等(1987)用甲基丙烯酸正丁酯单体替代甲基丙烯酸甲酯单体而配制出一种新型的骨水泥。Listky 等人(1886)用聚甲基丙烯酸丁酯(PBMA)替代 PMMA 粉末而不是 PMMA 单体，配制出一种在甲基丙烯酸甲酯的基质中含有 PBMA 微珠的骨水泥。对其基本性能的研究显示 PBMA 的峰值温度低于 PMMA，模量比 PMMA 低 25%～50%，但可塑性和断裂韧性则高于 PMMA。当应变率较低时，PBMA 在可塑状态下发生剪切形变，而 PMMA 则出现了碎裂。这一差异的原因可能是 PBMA 的玻璃化转变温度为 27℃，体温下处于一种类似于橡胶的状态，但 PBMA 的拉伸强度只有 PMMA 的 50%。

研制 PBMA 的动机，是基于骨与骨水泥间弹性不匹配会导致骨吸收和假体松动加速这样一个假说。由于弹性的不连续性，比骨软一些的骨水泥会产生更大的应变。有学者认为应用一种较高模量、较大韧性的骨水泥可以解决这一问题(Litsky 等，1986)。目前还不清楚的是骨/骨水泥界面的应力集中究竟是假体松动的原因，还是结果。此外，当降低骨水泥的模量，使之与小梁骨的模量相匹配后，骨水泥的模量与骨本体及金属假体的模量又产生了更大的错配。加上断裂也可以在骨水泥/金属界面发生，因此降低骨水泥的模量是否真能产生疲劳寿命的延长尚有待证实。基于此，更多的学者倾向于选用较高模量的骨水泥(Sih 和 Berman，1980；Schnur 和 Lee，1983)。

还有一种试图通过骨水泥/金属和骨水泥/骨之间更好的键合来防止松动发生的新型

骨水泥，它由4-丙烯酰氧乙基三苯羧酸酐酯和甲基丙烯酸甲酯单体构成，用三(n-丁基)硼烷作为诱发剂(4-META/MMA-TBB)(Ishihara和Nakabayashi，1989)。4-META/MMT-TBB喷涂的金属材料与骨之间的拉伸键合强度比用PMMA喷涂者高7倍，比单用MMA-TBB喷涂者高3.5倍。在骨/骨水泥的界面下发生的裂纹均紧密粘合。

虽然Bis-GMA在口腔科的应用时间很长，但应用于矫形外科则是近期才出现的(Rieger等，1989，1990)。由Bis-GMA和石英晶体组成的复合材料能使模量增高8倍，使拉伸强度增高3倍，使压缩强度增高5.5倍以及使弯强度增高2.5倍(Rieger等，1989)。此外，其线性热膨胀系数比PMMA小2.5倍，峰值温度及固化时间亦相应降低(Rieger等，1989)。然而，Bis-GMA是一种刺激剂，它所具有的细胞毒性反应抵消了它在材料机械性能方面所具备的优势(Rieger等，1990)。

已开发了一种颗粒状、可生物降解的骨水泥。这种骨水泥的优点在于能迅速提供结构支撑，增加骨愈合与再塑形的能力并最终为宿主骨所取代。生物降解型骨水泥由TCP粉末和由明胶、水、水杨酸钠以及作为交联剂的多聚甲醛等构成的基质组成(Gerhart等，1988，1989)。由于它的可塑性和能够顺应骨的间隙的铸型能力，因此符合骨水泥的标准。其机械性能与水的含量有关。用高密度TCP增强的骨水泥同用多孔颗粒增强的骨水泥相比较，压缩强度提高了2倍(Gerhart等，1988)。

· p. 87 ·

抗生素浸注型骨水泥

虽然全关节置换术的感染率低于1%，但预防措施仍不能忽视，尤其是对于那些翻修手术的病人或有易感因素的病人。鉴于此，用抗生素浸注的骨水泥应属首选。抗生素在丙烯酸基质内是以游离颗粒的形式存在，这种颗粒在生物体内能从假体中释出并渗入周围组织(Lautenschlager等，1976a，b；Lee等，1977；Nelson等，1978；Trippel，1986)。抗生素的种类包括青霉素、庆大霉素、红霉素、四环素、妥布霉素、新青霉素、休可氯霉素、头孢菌素、休可霉素、杆菌肽、双氟青霉素和新青霉素Ⅱ(Trippel，1986)。

影响抗生素浸注型骨水泥效应的因素有以下几点：(1)骨水泥的类型；(2)抗生素的类型；(3)抗生素的浓度；(4)释放动力学；(5)释放周期；(6)被释放抗生素到达所需部位的能力。在特定骨水泥与特定抗生素和性能之间的关系还不清楚。同样不清楚的还有抗生素释放的确切机制。

抗生素可以有骨水泥依赖型的释放时间模式。同样对于一种恒定的骨水泥，不同的抗生素有着不同的释放行为(Trippel，1986)。不同的抗生素对骨水泥理化和机械性能的影响也是有差异的。Lee等(1977)报道在不同类型的聚合体粉末中加入0.5g的抗生素后，各种骨水泥的模量和强度并无明显差异。同样的，Lautenschlager等人(1976a)在骨水泥聚合过程中加入2g不同的抗生素，结果并未导致压缩和轴向拉伸强度的差异。但后续的研究发现当骨水泥中庆大霉素的含量增至10g以上后，压缩及轴向拉伸强度逐步成比例下降(Lautenschlager等，1976b)。Weinstein等人(1976)报道由于苯唑西林钠的体内释放导致表面降解，因此用苯唑西林钠浸注的Simplex-P皮下植入后的压缩强度会降低。

Davies等人(1989)进行了离心作用和抗生素浸注对Simplex-P与Palacos-R骨水泥疲劳强度影响的研究，结果证实抗生素对二者的疲劳强度没有影响。离心作用对Simplex-

P 的疲劳强度有增强的作用，这种效应不受抗生素浸注与否的影响，但离心作用对 Palacos-R 的疲劳强度则不产生改变，不论是否有抗生素浸注。

2.4.2 聚合物作为关节的组成成分

2.4.2.1 超高分子量聚乙烯

理化性能

聚乙烯(PE)是一种线性热塑性材料，属聚烯烃类聚合物。聚乙烯的基本化学结构是$(C_2H_4)_n$，由于细小氢基的运动性较高，聚乙烯容易发生结晶(Park，1984a)。一般情况下，聚乙烯的结构为斜方晶体。

• p. 88 •

共有 3 种级别的聚乙烯：低密度聚乙烯(LDPE)，高密度聚乙烯(HDPE)和超高分子量聚乙烯(UHWMPE)。由于 UHWMPE 是制造关节负重面的主要物质，因此它是关节置换中重要的材料。LDPE 是在高压、密闭环境中(100～300MPa)由乙烯气体聚合制成的，制备中须有氧气或过氧化物催化剂的存在，LDPE 有高的支化度(10～30 链/1000C 原子)，这一特点限制了分子的堆积从而导致 50%～70%的低结晶度(Hastings，1981；Park，1984a)。HDPE 是在低压下(<10MPa)加入 Ziegler 催化剂聚合而成的。HDPE 由于是一种线性聚合物、支链数少于 LDPE，因此分子的堆积较紧密，结晶度和密度均相应升高(70%～80%)。UHMWPE(MW>2×10^6g/mol)的制备也需 Ziegler 催化剂，它在室温下不能溶解，所以最终产品的制备需经过高温高压下的烧结(Park，1984a)。这三种聚乙烯的各项性能详见表 2-15。

表 2-15 聚乙烯的物理和机械性能

[数据来自：ASTM F648(1984)，Hastings(1981)，Park(1984a)]

性能	低密度聚乙烯	高密度聚乙烯	超高分子量聚乙烯
分子量(g/mol)	$(3\sim4)\times10^3$	5×10^5	$1\sim4\times10^6$
密度(g/ml)	0.90～0.93	0.92～0.97	0.93～0.94
模量(MPa)	96～260	410～1240	70～490
屈服强度(MPa)	—	—	21～25
极限拉伸强度(MPa)	4～16	21～40	37～46
伸长率(%)	90～800	20～100	200～525

机械性能

聚乙烯的性质与分子链的刚性和聚合物结晶度有关。当分子链的刚性增加时，聚乙烯的熔点、拉伸强度、降解抗性以及玻璃化转变温度均会增高。当结晶/非结晶比率增加时，刚性、弯曲强度和软化点增高，而抗断裂能力和低温下的易碎性则降低(Hastings，1981)。总之，当分子量增高时，拉伸和压缩强度增加。聚乙烯的玻璃化转变温度低于室温和体温。

虽然聚乙烯型髋臼和髌骨的断裂也有报道(Collins 等，1982；Hsu 和 Walker，1989；Salvati 等，1979)，但聚乙烯更主要的特点是蠕变和磨损。对重新取出的髋臼杯的研究显示不同类型的磨损是假体失效的主要原因，包括粘连磨损，双体研磨性磨损以及三体研磨性

磨损。此外，蠕变的发生常见于高度压缩区，疲劳和环境开裂的产生很可能是蠕变及磨损的结果(Dowling 等，1978)。髋臼杯的方向、负荷取向以及接触应力是机械失效模式的关键因素。

在体外磨损模拟器上的研究发现，聚乙烯和通常使用的金属植入物间的磨损并不高(0.4～0.9μm/年)(McKellop 等，1981；McKellop 和 Rostlund，1990)。这一磨损率与金属类型无关，且不随聚乙烯面积的扩增而变化。聚乙烯与致密陶瓷，例如氧化铝和石墨间的磨损也较低(0.2～0.5μm/年)。金属和陶瓷面的粗糙均能增加聚乙烯的磨损(McKellop 等、1978，1981)。压模成型的聚乙烯与挤出成型的聚乙烯具有相似的磨损率。

· p.89 ·

文献中报道的摩擦和磨损行为差别很大，这可能与负荷、负荷面积、速度以及润滑剂的变化有部分关系。聚乙烯的磨损率与润滑剂的使用与否密切相关，蒸馏水中的磨损率比血清中的磨损率小一个数量级，比生理盐水中的磨损率小 2 个数量级(McKellop 等，1978)。此外，材料的摩擦系数和聚乙烯的转变层也随润滑介质的不同而不同。在血清润滑的材料表面由于蛋白质起到了润滑边界的作用，在聚乙烯不会产生转变层(McKellop 等，1978)。对磨损层的显微镜观察证实了磨损机制不同：在血清中最初的机器擦痕变平了，在蒸馏水中这种擦痕变得粗糙且有聚合物碎片粘附在表面上(McKellop 等，1978)。

在体内磨损率的报道值为 0.05～0.5mm/年(Charnley 和 Halley，1975)，而试验机的估计值为 1μm/年。体内外磨损率的差异可能与聚乙烯-金属-PMMA 三者间的磨损、蠕变、疲劳以及体内腐蚀等综合因素有关。通过测量厚度来评价磨损的放射学手段并不可靠，因为厚度的变化可以由蠕变引起(Rose 等，1980)。聚乙烯的变形往往是磨损与蠕变二者结合的产物。

在髋关节模拟器上进行磨损测量的结果显示，磨损率与分子量成反比，或许这种情况是由材料加工中的差异产生的，而非分子量自身(Rose 等，1980)。磨损颗粒的尺寸分布为双模形式，峰值尺寸分为 1μm 和 0.1～1.0mm。颗粒越大，磨损率越高(Rose 等，1980)。在关节模拟器上测得的聚乙烯全膝关节磨损率为 0.3～1.8mg/月，比全髋置换的磨损率大 1 个数量级(Rose 等，1980，1984)。磨损率由接触应力决定，因此植入物的设计和安放位置至关重要。此外，疲劳开裂也与磨损率有关(Rose 等，1984)。

· p.90 ·

对重新取出的磨损材料进行分析后发现，聚乙烯有部分剥脱现象。这一分层现象有可能是由材料的不均匀性引起的，也可能是由聚乙烯表面与本体之间的结构或化学差异引起的(Hastings，1979)。

应用红外光谱技术对植入前和重新取出后 UHMWPE 的成分进行研究，发现材料中化学结构的改变(Eyerer 等，1987；Nagy 和 Li，1990a)。γ 辐射对不同的晶键有不同的影响，但对 100μm 以下的结晶度则无影响，但是 γ 辐射后的氧化反应在深于 1mm 处却很明显，且随辐射剂量的增加而增强(Nagy 和 Li，1990a)。在关节模拟器上测试的 UHMWPE 髋臼杯有氧化降解和交联反应的存在。高氧化链的断裂和分子量的降低发生在材料的表面，而更多的交联存在于材料内部(Eyerer 等，1987)。

对重新取出的聚乙烯全膝关节的研究显示，负重关节面下存在分子量降低和表面降解现象，而容易损伤的部位即是那些重度氧化的部位(Eyerer 等，1987；Nagy 和 Li，

1990b)。此外,在表层下的损坏区也观察到过度氧化现象。其它的取出物研究和接触应力分析显示,最大的剪切应力发生于表层下区域,这一部位的损伤形式包括蠕变、疲劳、分层、摩擦、腐蚀和氧化(Bartel 等,1986;Hood 等,1983)。因此,聚乙烯植入物的失效与最大剪切应力、氧化和化学反应三者的协同作用有关。

高接触应力与滑动性接触区的结合使胫骨处的聚乙烯材料比髋臼处更易发生疲劳失效(Bartel 等,1986)。为降低失效,建议使用更光滑配套的关节面和最小厚度为 8~10mm 的聚乙烯层(Bartel 等,1986)。有研究显示,聚乙烯的断裂是不完全的烧结和晶界氧化的结果(Rose 等,1984)。

相对磨损率和摩擦系数与关节活动中热量的产生有关,局部升温能增高 UHMWPE 的蠕变、磨损和氧化(Davidson 和 Schwartz,1987)。磨损系数、摩擦扭矩和产热量在陶瓷面最低,在金属覆盖 UHMWPE 面则最高(McKellop 等,1981;Davidson 等,1988)。

为降低磨损扭矩,应选用较小直径的股骨头(Charnley,1970)。然而,较小直径股骨头所受到的巨大接触应力可抵消其降低摩擦扭矩的作用(Bartel 等,1986)。在髋关节置换中,仍建议选用较大的股骨头(Bartel 等,1986)。

虽然整块聚乙烯的组织反应较小(Salthouse 和 Willigan,1972),聚乙烯磨损碎屑却能引起严重的组织反应(Goodman 等,1990;Howie 等,1988)。UHMWPE 的磨损碎屑在关节假体的无菌性松动中起着重要作用(Goldring 等,1983;Willert 和 Semlitsch,1977)。

在部分试验中观察到全髋置换的邻近组织中有钛颗粒的存在(Agins 等,1988;Black 等,1990),聚乙烯引发剂钛和铝的残渣在聚乙烯最后产物中出现是很值得注意的(Hastings,1981)。因此,在磨损过程中,随着聚乙烯颗粒的释放,金属残留物也可被释放。钛颗粒的存在可能是聚乙烯磨损的结果,而并非来自钛移植物本身。为了解聚合物的生物反应,有必要将由添加剂引发的反应与由聚合物本身引发的反应区别开(Hastings,1981)。

2.4.2.2 聚乙烯替代材料

为提高聚乙烯的性能,尤其是强度、蠕变和磨损抗性,进行了不少尝试,包括碳纤维增强(Farling 和 Bardos,1978),通过 γ 辐射产生交联以提高耐蠕变能力(Shen 和 Dumbleton,1978)和应用高结晶度的聚乙烯(Li 和 Howard,1990)。

· p. 91 ·

碳纤维增强的聚乙烯(CFRPE)由于比传统聚乙烯在机械性能上更具优越性而受到重视。高强度,低模量碳纤维的添加能提高聚乙烯的拉伸和压缩强度,增加弯曲刚度、疲劳强度和耐蠕变能力(Farling 和 Bardos,1978)。但是,碳纤维增强的聚乙烯的疲劳裂纹扩展率增高了(Connelly 等,1984),其磨损比普通聚乙烯增高了 1 个数量级(McKellop 等,1981)。此外,试验中可观察到部分碳纤维的裸露和磨损,在聚乙烯表面留下槽痕(McKellop 等,1981)。在润滑介质中可找到 $300\mu m$ 长的碳颗粒。定量研究显示,CFRPE 制备的膝关节上所承受的接触应力比普通聚乙烯的制备物高 40%(Bartel 等,1986)。

由普通 UHMWPE 转化而成的高结晶度聚乙烯被命名为增强的 UHMWPE(Li 和 Howard,1990)。初步研究显示增强 UHMWPE 的屈服强度比普通 UHMWPE 高 2 倍,在 7MPa 下的耐蠕变能力提高 2 倍,而硬度、耐裂纹扩展及耐氧化能力亦相应增高,这些效果的原因可能与更有序的晶体排列有关。

2.4.3 作为承重应用的聚合物

聚合物在全关节置换中的第三个应用是作为股骨柄的制备材料或者金属柄表层的喷涂材料。由于金属材料的应力屏蔽作用，目前的研究认为与骨模量相近的“等弹性”人工股骨柄能使应力的分布和传递更适宜，从而减少组织再塑的数量。

大多数聚合物的机械性能并不适宜于制备骨干。因此大部分研究着重于采用多孔的聚合物以使最终形成与骨的整合效应。碳纤维增强的聚四氟乙烯(Homsy 等 1972；Spector 等，1979；Tullos 等，1984)、聚砜(DeMane 等，1987；Spector 等，1978，1983)和聚乙烯(Klawitter 等，1976；Spector 等，1976，1979)均不同程度地被研究过。

正如在 2.2 节中讨论的结果，目前急需解决的问题是疲劳强度下降、应力屏蔽和多孔金属涂层溶解产物的释放。从理论上讲，喷涂聚乙烯的金属能解决上述问题：涂层在 Ti-6Al-4V 的 β-相变温度下烧结形成，其较低的模量使涂层的功能适应性好，涂层可被金属隔开与体液的相互接触(DeMane 等，1987)。但是，这些优点均被金属-聚合物的界面不能承受功能性负荷这一缺陷所抵消。

· p. 92 ·

在 Ti-6Al-4V 的基体上以高于聚砜玻璃化转变的温度烧结其粉料，可得到一层厚 0.25～0.50mm、平均孔隙率 30%、孔径尺寸约 250μm 的多孔聚砜(PPSF)层。烧结前，用一活性硅烷基聚砜处理金属表面以实现聚合物和金属离子之间的偶联(DeMane 等，1987)。电化学的测量显示，PPSF 所覆盖的 Ti-6Al-4V 的电流密度并不随电势的增高而增高。多孔聚砜/Ti-6Al-4V 界面的剪切强度类似于多孔金属/致密金属界面的剪切强度，失效多发生在多孔聚砜涂层内。此外，Ti-6Al-4V 在烧结后仍保持着各向等同的微结构，多孔聚砜的孔隙率并不降低多孔聚砜/Ti-6Al-4V 复合材料的疲劳强度(DeMane 等，1987)。

对 HDPE(Klawitter 等，1976；Spector 等，1976，1979)和碳纤维增强聚四氟乙烯(Homsy 等，1972；Spector 等，1979)的功能性动物模型评价尚不多见。所有的研究均显示骨组织会逐渐长进任何具备适宜孔隙率的材料并牢固嵌合。长入的时间与程度依赖于植入物的安放部位和负重方式，但至少在定性分析中，聚合物/骨界面整体的力学稳定性与金属/骨界面相似。

2.5 应用于全关节置换的复合材料

通常，一种材料不能满足一种特定用途中设计和性能的各种要求。在这样的情况下，可以应用复合材料。复合材料是由两种或两种以上材料结合在一起形成的一种新型材料。复合材料具备组合性质，这是没有那一种材料单独就能满足的。在微观水平，所有合金，还有天然组织，都可以视为复合材料。然而，复合材料更恰当的定义是，各个组成成分在物理学和力学上是独立的，以便能控制材料组分和性质的综合。

在矫形外科，复合材料被用来改善股骨柄、骨折固定物、生物活性陶瓷、骨水泥以及聚乙烯的性质和使用寿命。增强的活性陶瓷，骨水泥和聚乙烯在先前的章节里已经讨论了，而骨折固定不是本节的内容。本节的主要内容是关于用于股骨柄的纤维增强复合材料，特

别要讨论可能比金属的性质更优越的复合材料的性质。

2.5.1 应用复合材料的理论基础

促使在全关节置换方面应用复合材料的原因有几点。因为纤维材料表现出近乎理论值的强度，所以复合材料就可能很坚固。先进的复合材料可能和金属一样坚固，并且在某些情况下，柔性更好(Chang 等，1990)。

比起金属来，复合材料的性质更容易调整，例如，复合材料的模量可以控制，并且在某种程度上，接近于骨的模量。设计"等弹性假体"的理论依据是由于在金属股骨柄近端存在骨吸收(Bobyn 等，1987；Engh 和 Bobyn，1988)。也基于这样一个假说，即同近端股骨的弹性性质相当的假体造成的应力分布比用更高模量的金属假体所获得的应力分布更接近生理情况。结果，将会减少有害的组织重塑和无菌性松动(Crowninshi eld 等，1980；Huiskes，1984)。

• p. 93 •

然而应该指出，假体内、骨内和假体/骨界面的应力分布取决于断面刚度，而后者与模量和断面尺寸相关。因此，应力分布既可以通过减小模量，也可以通过减小断面而加以改变。而且，轴向、弯曲或扭转刚度是否是复合材料在全髋置换假体最重要的性质还不清楚。值得注意的是，还没有明确的文字资料说明模量和刚度均较小的全关节置换假体会表现出比高模量的假体更好的效果(Skinner，1988)。

2.5.2 材料回顾

备选的复合材料不是以聚合物为基体(纤维增强型塑料)就是以陶瓷为基体的(碳纤维增强碳)(表 2-16)。聚砜是已发现的拥有最广泛后续产品的基质材料(Latour 等，1990；Magee 等，1988；Skinner，1988)。当前，应用较少的基质材料包括聚碳酸酯(Latour，1989)、碳(Adams 和 Williams，1984；Adams 等，1978；Christel，1986；Christel 等，1987；Huttner 和 Huttinger，1984)、碳化硅(Christel，1986；Christel 等，1987；Huttner 和 Huttinger，1984)、聚醚醚酮(PEEK)(Skinner，1988；Williams 等，1987)、环氧树脂(Iyer 等，1983)和三嗪树脂(Esper 等，1986)。纤维成分可以是碳/石墨(Adams 和 Williams，1984；Adams 等，1978；Christel，1986；Christel 等，1987；Esper 等，1986；Huttner 和 Huttinger，1984；Magee 等，1988；Skinner，1988)，就是聚酰胺[聚(对苯二甲酰对苯二胺)]。后者称之为 Kevlar(Latour，1989；Skinner，1988)。

应用于全关节置换的聚合物基复合材料大多数都是热塑性聚合物。环氧树脂和三嗪树脂则例外，两者是热固性聚合物(Esper 等，1986)。一般来说，热塑性聚合物的性质(表 2-17)源于聚合物链的化学结构和空间构型。

• p. 94 •

聚砜是一种玻璃化转变温度高于体温的热塑性聚合物。聚砜的模量同小梁骨的模量类似。聚砜的化学和力学性质同其化学结构有关。苯环允许能量耗散，而不损失结构的完整性(Skinner，1988)。结果，断裂的能量被耗散掉。此外，聚砜可以暴露于放射线、蒸气灭菌和氧化环境而不会发生断链或产生交联(Skinner，1988)。然而，极性有机溶剂会使聚砜膨胀。因此，聚砜不能和聚甲基丙烯酸甲酯合用(Skinner，1988)。

表 2-16　全关节置换备选的复合材料

	基体相	纤维相
聚合物基	聚砜	碳素/石墨
	聚乙烯	芳酰胺
	聚醚醚酮	
	聚乳酸	
	环氧树脂	
	三嗪树脂	
陶瓷基	碳素	碳素/石墨

表 2-17　复合材料基体相的性质

性质	聚砜	聚醚醚酮	超高分子量聚乙烯
密度	1.3	1.3	0.9
拉伸屈服强度(MPa)	70	92	20
压缩屈服强度(MPa)	96	118	15
E(GPa)	2.5	3.6	0.6
伸长率(%)	50～100	50	20～525
σ_{flex}(MPa)	106	170	13
σ_{fat}(MPa)	7	70	16

根据资料记载，就碳的生物相容性而言(Haubold 等，1981)，碳基材料是用作生物医学复合材料很有前途的备选物。比起传统的碳纤维增强塑料，碳纤维增强碳(CFRC)复合材料与传统的碳纤维增强塑料有更多的优点：它们不释放可溶性产物，不容易遭受应力腐蚀，不会随时间流逝而降解，它们更适合于表面改性(Christel，1986)。

碳纤维增强碳的成品通常是用化学气相沉淀(CVD)技术加工面制成。这是实现负重假体合格强度的惟一技术(Christel，1986)。高强度碳纤维是聚丙烯腈(PAN)前体通过高温分解而制成，并在铸模里造型。在预成型物形成后，在纤维孔隙中充填经由化学气相沉淀法生产的热解碳基体。在化学气相沉淀过程中，碳氢化合物气体扩散进织物，织物被加热到足以把碳氢气体转变成碳。碳化硅/碳(SiCRC)复合材料是用液体硅烷浸渍碳并在足够高的温度下加热，使硅转化成碳化硅而制得。

高模量、高强度聚酰胺纤维是聚合物分子沿着纤维轴向呈直线排列面形成。由于苯环缘故，聚合物链结构具有刚性(Skinner，1988)。两种类型纤维的性质概括于表 2-18。碳纤维和聚酰胺纤维的轴向拉伸强度很好，面两者的剪切强度却较差。碳的压缩强度近乎等于它的拉伸强度。然而，聚酰胺的压缩强度只有它的拉伸强度的 1/5。两种类型纤维的重要差别是碳的脆性极大(断裂伸长率<1%)，而聚酰胺有着更多的韧性失效行为。

• p. 95 •

对碳纤维增强碳的早期研究显示，非定向增强碳承受轴向负荷的强度为 1200MPa。如果负荷略微偏离轴向 5°，强度则显著降低(Adams 等，1978)。应用二维和三维纤维取向进行的最近研究已经表明横向极限弯曲强度比轴向强度仅低 30%(Christel，1986)，然而，断裂应变仅约 1%，层间剪切强度仅 15～30MPa。既然碳纤维增强碳的层间剪切强度比多孔涂层钛合金(Ti-6Al-4V)的层间剪切强度约低 3 倍，分层的可能仍然存在。碳纤维增强碳植入物基质与纤维之间脆弱的界面结合尚需进一步研

表 2-18　复合用纤维材料的性质

[数据选自 Hull(1981)]

性　质	聚丙烯腈基碳(Ⅰ型)	聚丙烯腈基碳(Ⅱ型)	芳酰胺
直径(μm)	7～100	8～9	12
E1(GPa)	390	250	125
E2(GPa)	12	20	
极限拉伸强度(MPa)	2200	2700	2800～3600

究。

由于碳纤维增强碳在压缩负荷下可能发生进行性破坏(Christel,1986),其失效的可能性就比金属的可能性大。几乎还没有疲劳和抗裂试验所得出的数据。也应该注意到上述引用的力学试验是在实验室条件下进行的。或许可预计在生理环境中进行试验得出的强度值将比在实验室条件下进行试验所得的强度值低。

2.5.3 选用的复合材料的性能

在设计复合材料全关节置换假体方面,有几个要素必须注意。尽管对金属假体的认识提供了一种必要的资料汇集,但并不充分。复合材料是与金属,或甚至与非增强聚合物和非增强陶瓷有着明显不同的一类材料。为了利用复合材料的优点,改善金属假体的不足,必须对工艺-成分-结构-性能之间的关系,有着本质的认识,很可能会发生复合材料假体特有的问题。

复合材料的性能取决于纤维、基体及其两者间的相互影响。不可能对复合材料体系的性质作出概括性的叙述,即使对于同一纤维嵌入不同的基体,或者不同的纤维嵌入同一基体也是如此。因而,每一个复合材料体系、给定一个体系内的各个成分,都必须加以全面评估。在这一点上,存在着双重问题:第一,复合材料的层内刚度、层外刚度及强度的测定存在着困难。第二,复合材料将要接触的体内负荷状态尚属未知。确定复合材料失效的特征远比确定均相材料失效的特征复杂,主要因为复合材料是沿着分散破坏界面而不是沿着精确裂纹界面衰变的(Hertzberg 和 Manson,1980)。

纤维只能传递拉伸负荷,因此,单独纤维几乎没有材料价值。然而,当纤维合并到基质时,纤维也能够传递压缩和剪切负荷。复合材料的性质(刚性拉伸强度,压缩强度,弯曲强度和疲劳强度)随纤维分数,维数和纤维取向,裂纹分布而变化。

复合材料存在几个不同的显微结构,这些显微结构是由纤维铺放(连续或分层)或纤维取向(定向或任意)的结构方式决定的。大多数热塑性复合材料是通过注射成型生产的。注射成型是一种有助于控制复合材料定向的生产方法。随着纤维长度增加,纤维的增强效应也增加,单一纤维传递的应力增大。典型的是,短纤维(纤维长度<1mm)增强复合材料的强度仅有长纤维复合材料强度的一半。然而,短纤维增强复合材料,更可能表现出各向同性材料的性能。

·p.96·

因为假体承受轴向、弯曲和扭转负荷,单向增强体显然有其不足。因此,当前大多数复合材料全髋置换假体都是层压板型,各个层不是单向的,就是任意取向的。层压复合材料是把铺层按不同的角度铺叠在一起,并在高温和高压下处理而制成。层压复合材料的力学性质与工艺、层片取向、铺叠顺序相关。对层压复合材料,如果增强体是单向的,那么强度和刚度最大,然而剪切刚度和强度却低,接近基质材料的数值。低有序的纤维取向导致更大的各向同性强度和刚度,但极限值较低。每层都有不同纤维取向的层压复合材料能对层内和层外应力起抵抗作用。

尽管纤维连续编织增强复合材料比有序复合材料的方向依赖性小,但在取向与性质间的平衡上显示出优势。编织复合材料的性质取决于编织方向、空间织构和密度。

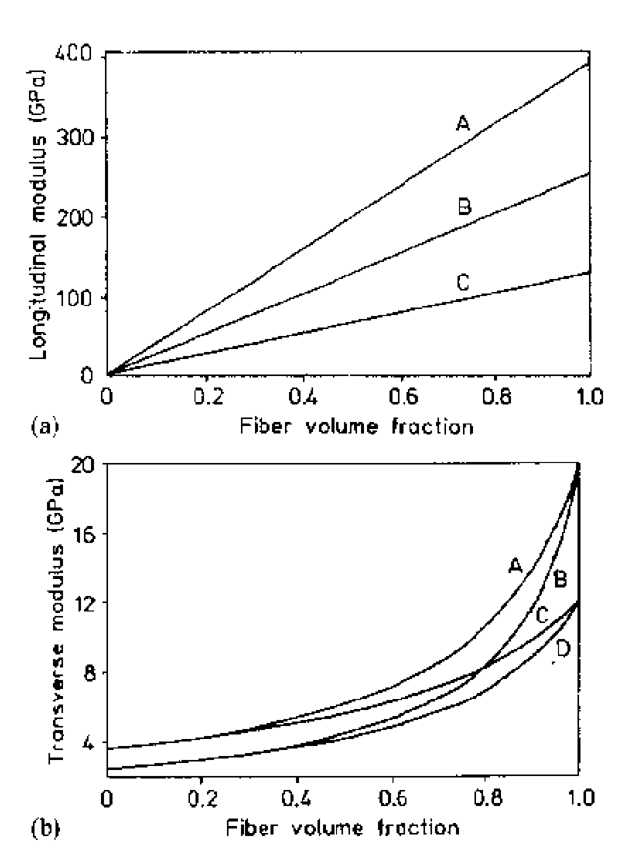


图 2-12　单向层压复合物材料的拉伸模量：(a) PSF 或 PEEK 基质中纤维的轴向模量[经方程(2-1)计算]：(A)高模量碳纤维；(B)高强度碳纤维；(C) Kevlar 纤维。(b) 由方程(2-2)计算的横切模量：(A) PEEK 中的高强度碳纤维，(B) PSF 中的高强度碳纤维，(C) PEEK 中的高模量碳纤维，(D) PSF 中的高模量碳纤维

模量

两个限定性因素能够决定纤维增强复合材料的弹性模量。对于单向长纤维增强复合材料，随着纤维体积分数增加，纤维方向的模量接近于纤维的模量。然而，在剪切方向，单向纤维并没有任何增强效应，复合材料的模量与基质的模量相当。随着纤维分数下降，其模量趋近于基质的模量。这些概念由已知的、基于组分加和并适用于单向复合材料的等式来阐明[等式(2-1)和(2-2)]，并见图 2-12 (a)和(b)。

$$E_1 = E_f V_f + E_m V_m \qquad (2\text{-}1)$$

$$E_2 = E_f E_m / (E_f V_m + E_m V_f) \qquad (2\text{-}2)$$

式中，下标 m 和 f 分别表示基质和纤维，并且 $V_m + V_f = 1$。

通常，短纤维复合材料的模量比长纤维复合材料的模量明显低。计算层压复合材料的模量更困难(Chang 等，1990)。上述列举的两个例子严格地讲并非完全正确。实验数据和依据加和规则获得的计算值之间有时存在相当大的差异。然而，这些简化了的关系有助于确定层压复合材料模量的上限和下限。复杂的数学模型，如像 Hashin-Shtrikman 边界模型、复合材料球形集合模型、复合材料柱形集合模型、周期排列模型和近似值方法都已应用过(Taggart，1988)。

在模量决定因素中，最重要的因素之一是纤维和负荷方向之间的取向角度。简化的关系式如下：

$$E_{comp} = E_m V_m + E_f V_f \cos^4(\phi) \qquad (2\text{-}3)$$

强度

复合材料通过两个基本机制获得其力学特性：当纤维结合到韧性很好的基质时，纤维的脆性得到了掩盖。这样，普遍呈脆性的纤维就显示出拉伸强度。脆性基质的强度、刚度和能量吸收作用通过纤维的并入而加强。

在层板结构中任何一层，若纤维体积分数低，此层的拉伸强度由基质的强度表达。随着纤维体积分数增大，拉伸强度逐渐由纤维的强度表达。对于单向复合材料，如果负荷作用于纤维的方向(标定为 0°)，强度最大。纤维传递大部负荷，直到纤维断裂才发生破坏。纤维承受负荷，负荷作用于纤维全长，拉伸应力也一致。失效开始于纤维上有缺陷处。在

纤维断裂处，能量从纤维释放到周围的基质。因为能量释放与纤维直径成比例，纤维直径较小、释放的能量较小的复合材料具有更大的抗破坏能力(Latour,1989)。

若材料的纤维特性已限定，那么基质韧性愈大，复合材料强度也愈大，因为韧性材料展示出在纤维断裂后对裂纹扩展具有更强大的抵抗力。强纤维/基质界面把负荷直接传递到基质，导致基质内应力集中和失效倾向增大。弱界面结合导致纤维末端解离，以此作为紧接在纤维断裂后能量吸收的第二种方式。因此，弱结合界面似乎更优越。然而，太弱的界面结合会减小整个复合材料的强度。因此，优化拉伸强度，推荐中等程度界面结合，因为它提供一种使破坏局限在局部的方式(Berlin 等，1986)。

与纤维取向的方向横切的拉伸强度(标定为 90°)由基质和界面的性质决定(Broutman，1970)。纤维在韧性层和刚性层交替出现的层板中起着刚性夹杂物作用(Latour，1989)。在柔性愈大的基质，应变值愈大。应力集中和裂纹始发正是位于刚性更大的纤维相结合的界面处。因此，复合材料的剪切强度比基质的剪切强度低(Gerstle，1987)。通常，基质韧性愈大，对横向裂纹的抵抗力愈强，因为基质体在裂纹顶端的前方能进行塑性形变。

• p. 98 •

单向复合材料的拉伸强度在负荷于 0°位时最大，于 90°位时最小。在 0°到 90°间取向的负荷产生拉伸和剪切两种应力。复合材料的拉伸强度由基质和界面的强度决定(Talreja，1981)。偏离轴向仅仅 5°的负荷使强度显著下降(Adams 等，1978)，因为较弱的基质和界面分担了更多的负荷。

压缩强度是比拉伸强度更重要的性质，因为一些纤维不能抵抗压缩应力，同时也因为纤维的屈服性质。在压缩负荷下，纤维要获得侧方支持必须依靠基质和界面。因此，纤维、基质和界面三者协同决定压缩强度(Latour，1989)。如果纤维的弯曲强度比剪切强度大，碳纤维和聚酰胺纤维即是如此，压缩强度就取决于纤维和基质体的剪切模量(Skinner，1988)。因而剪切模量高的脆性基质最能抵抗纤维侧向形变，并为复合材料提供最强的压缩强度。复合材料在宏观的压缩负荷下，纤维弯曲和纤维/基质界面局部承受拉伸、压缩和剪切负荷。低强度界面结合与低压缩强度直接相关，因为界面解离削弱了结构对纤维的支持(Gerstle，1987；Hertzberg 和 Manson，1980)。

在纤维取向方向上的层内剪切强度由基质和界面的剪切强度表达。破坏在基质内并沿着界面累积起来，而没有纤维断裂。剪切模量低的韧性基质提供抗剪切断裂的抵抗力最强。

静态和动态负荷下的失效机制相类似。然而，动态负荷下，基质的断裂和界面键合更为重要(Gerstle，1987；Hahn 和 Tsai，1975)。

层压复合材料的失效强度要复杂得多，因为在每层纤维方向都可能变化。此外，各层都有不同的失效方式和失效标准。灾难性压缩失效曾经在层压碳纤维增强聚砜全髋置换假体中已观察到(Skinner，1988)。层压复合材料有两种普遍的失效方式：层内失效和层外失效。基质断裂，纤维断裂，纤维弯曲，纤维/基质剪切都与层内失效有关，而分层则与层外失效有关(Chang 等，1990)。

用分析模型研究预测厚复合材料内的应力，层内失效和层外失效都曾经分别用 Tsai-Hill 标准和分层失效标准进行过预测(Chang 等，1990)。Tsai-Hill 失效标准表达式为

$$\left(\frac{\sigma_{xx}^{k}}{X_{T}X_{C}}\right)^{2}-\left(\frac{\sigma_{xx}^{k}\sigma_{yy}^{k}}{X_{T}X_{C}}\right)+\left(\frac{\sigma_{yy}^{k}}{Y_{T}Y_{C}}\right)^{2}+\left(\frac{\sigma_{xy}^{k}}{S}\right)^{2}=e^{2} \tag{2-4}$$

式中，如果 $e<1$，失效不会发生；如果 $e>1$，失效肯定发生。术语如下：X 表示纤维方向的铺层强度。Y 表示纤维横切方向的铺层强度。S 表示铺层剪切强度。下标 T 和 C 表示拉伸和压缩。上标 k 表示层板中第 k 铺层。分层失效判据由等式(2-5)表示

· p. 99 ·

$$[\sigma_{rr}/Y_{T}]^{2}+[\sigma_{rt}/S]^{2}+[\sigma_{rs}/S]^{2}=d^{2} \tag{2-5}$$

式中，下标 r,s,t 表示各铺层平面内的坐标点。如果 $d<1$，失效没有发生。如果 $d>1$，失效发生。

界面键合强度

纤维/基质界面键合是涉及到纤维增强复合材料力学性能的最重要的显微结构特征。界面的完整性决定复合材料有能力传递通过界面的拉伸力和剪切力，并且在形变过程中耗散能量。若键合不充分，就只有压缩应力通过纤维/基质界面传递。界面的断裂特性也能影响整个复合材料的抗断裂能力和结构的稳定。

纤维/基质键合具有增强作用，并提供结构支持和负荷传递机制。在自然界，这种键合可以是机械键合，也可以是化学键合。化学键合或是原子间作用(共价键)，或是分子间作用(氢键、色散力和极性)。碳纤维或芳纶纤维与聚合物基质间的键合是重要的分子间键合(Penn 等，1985)。由于碳吸收气体的能力，碳能与热塑性树脂中不饱和基团形成化学键合(Skinner，1988)。

化学键合有时可能难以实现。因为碳纤维是疏水性的，并且表面能量低，所以碳不能与聚合物基质很好地键合。然而，碳纤维表面的氧化增加了纤维的表面能，也增强了界面键合强度(Ishitani，1985)。自然界里大多数键合都是机械键合，这是经由纤维微粗糙表面和表面孔隙通过形成互锁而获得的。通常，碳纤维比聚酰胺纤维粗糙得多，因此，利于形成机械互锁的碳纤维表面区域愈大，所提供的抗界面形变的摩擦阻抗愈大。增加结合强度的另一机制是利用基质材料使纤维表面湿润。聚酰胺纤维就是以这种方式处理的，因为纤维与热塑性树脂的结合力不足。

基质的结构也决定着界面键合的强度。分子量、官能度和空间因素决定纤维/基质粘合程度(Latour，1989)。机械键合也能通过收缩和/或热膨胀时的差异而获得。

单股纤维抽出试验曾被用来分析下列纤维/基质混合物的界面结合强度：碳/聚砜、碳/聚碳酸酯、聚酰胺/聚砜和聚酰胺/聚碳酸酯(Latour，1989)。在两种基质，碳纤维界面比聚酰胺纤维界面具有更大的极限强度和疲劳强度，界面键合强度是相似的。

对静态负荷，纤维/基质界面发生粘合失效。而对疲劳负荷，通过粘合失效和基质内聚失效双重作用而发生解离。失效机制的转换可以由聚合物基质的粘弹性质来解释(Latour，等，1990)。界面键合强度与复合材料整个断裂现象之间究竟有何关系现在还不清楚。

· p. 100 ·

当在水溶液里测试时，静态强度和动态强度分别降低约 40%和 60%(Latour，1990)。然而，在盐水和炎性渗出液里进行测试时，没有发现显著性差异。后者暗示不是水就是盐

离子缓解了降解，因而盐水是用于研究聚合物基复合材料环境降解的优良介质。重要的是在复合材料假体设计中，诱发材料降解的水分是一个需要考虑的重要因素。

水分诱发的强度和刚度下降是由于界面键合降解而发生的。认为竞争粘合位点的水分子和基质膨胀两者造成的结果导致了界面结合的降解(Latour，1989；Wolf 等，1982；Wyatt 和 Ashbee，1969)。

影响界面键合强度的另外两个因素是空隙和残余应力。每增加1%空隙体积，层间剪切强度下降7%(Hull，1981；Skinner，1988)。在热产生期间，可能产生残余应力。

生物相容性

在评价复合材料的生物相容性方面，每个成分的生物反应都必须个别地分析，并以宏观和微观两种形式进行分析。此外，也必须评估任何湿润剂的影响。既然聚砜不能和骨水泥合用，大多数全髋复合材料都被限制为压配合设计。结果，磨损碎屑产生的可能性依然存在，碎屑来源于材料和骨之间的摩擦。有关聚砜碎屑的生物反应所知甚少。但根据聚乙烯和聚甲基丙烯酸甲酯碎屑的潜在副反应和后果，进行研究是有道理的。

聚合物基复合材料的体积磨损率比不锈钢的磨损率大1～3倍(McGee 等，1987；Skinner，1988)。芳纶纤维的组织反应和其它材料的组织反应相似，为轻度的纤维组织反应，伴有一些异物巨细胞存在(Henderson 等，1987)。

碳基复合材料易于磨损，因此不能用作关节置换假体的关节部分。改善磨损抗性的一种方法是加入坚硬的第二相到碳基质中。已经证明在碳基中添加碳化硅能降低磨损率。然而，添加硅对强度和断裂韧性有何影响还不清楚。

小结

目前，仍然在探索复合材料全髋置换假体，临床试验正在进行。用碳纤维/聚砜复合材料的半关节假体(压配合技术铸型制成)进行犬半关节置换，研究的中期资料显示出令人感到鼓舞的结果(Magee 等，1988)。此种碳纤维/聚砜复合材料由单向纤维增强核心、双向编织碳纤维/聚砜外层和薄层聚砜涂层组成。然而，这种结果与假体设计或低模量有无特殊关系还不清楚。

· p.101 ·

根据高强度和低刚度相结合的原则，复合材料显得比金属材料更优越。然而，在不同负荷方式，不同纤维取向以及水分副作用影响下，复合材料的力学特征如何？以这种观点来认识复合材料，显然复合材料全关节置换假体的设计必然涉及工程学。不仅应该从各个成分，而且应该从整个假体的材料结构来对复合材料进行分析。必须确定键合机制和失效机制，以此作为复合材料选择和设计首先考虑的要素。

2.6 参考文献

Adams, D., Williams, D.F. (1984). *Biomat. 5*, 59–64

Adams, D., Williams, D.F., Hill, J. (1978), *J. Biomed. Mater. Res. 12*, 35–42.

Agins, H.J., Alcock, N.W., Bansai, M., Salvati, E.A., Wilson, Jr., P.D., Pellicci, P.M., Bullough, P.G. (1988), *J. Bone Joint Surg. 70A*, 347–356.

Albrektsson, T., Branemark, P.I., Hansson, H.A., Kasemo, B., Larsson, K., Lundstrom, I., McQueen, D.H., Skalak, R. (1983), *Ann. Biomed. Engr. 11*, 1–27.

Anderson, R.C., Cook, S.D., Weinstein, A.M., Haddad Jr., R.J. (1984), *Clin. Orthop. 182*, 242–257.

ASTM Standard Specification F55 (1982). Philadelphia, PA: ASTM.

ASTM Standard Specification F67 (1983). Philadelphia, PA: ASTM.

ASTM Standard Specification F75 (1982). Philadelphia, PA: ASTM.

ASTM Standard Specification F90 (1982). Philadelphia, PA: ASTM.

ASTM Standard Specification F136 (1984). Philadelphia, PA: ASTM.

ASTM Standard Specification F648 (1984). Philadelphia, PA: ASTM.

ASTM Standard Specification F562 (1984). Philadelphia, PA: ASTM.

ASTM Standard Specification F138 (1986). Philadelphia, PA: ASTM.

ASTM Symposium on the Biocompatibility of Particulate Implant Materials (1990), San Antonio, TX. Philadelphia, PA: ASTM.

Barb, W., Park, J.B., Kenner, G.H., von Recum, A.F. (1982), *J. Biomed. Mater. Res. 16*, 447–458.

Bartel, D.L., Bicknell, V.L., Wright, T.M. (1986), *J. Bone Joint Surg. 68A*, 1041–1051.

Beaumont, P.W.R. (1977), *J. Mater. Sci. 12*, 1845–1852.

Beaumont, P.W.R., Young, R.J. (1975), *J. Biomed. Mater. Res. 9*, 423–439.

Berlin, A.A., Volfson, S.A., Enikolopian, N.S., Negmatov, S.S. (1986), *Principles of Polymer Composites*. New York: Springer-Verlag.

Berry, J.L., Geiger, J.M., Moran, J.M., Skraba, J.S., Greenwald, A.S. (1986), *J. Biomed. Mater. Res. 20*, 65–77.

Black, J. (1981), *Biological Performance of Materials – Fundamentals of Biocompatibility*. New York: Marcel Dekker.

Black, J., Oppenheimer, P., Morris, D.M., Peduto, A.M., Clark, C.C. (1987), *J. Biomed. Mater. Res. 21*, 1213–1230.

Black, J., Sherk, H., Rostoker, W.R., Schajowicz, F., Galante, J.O. (1990), *J. Bone Joint Surg. 72A*, 126.

Bobyn, J.D., Pilliar, R.M., Cameron, H.U., Weatherly, G.C. (1980), *Clin. Orthop. 150*, 263–270.

Bobyn, J.D., Pilliar, R.M., Binnington, A.G., Szivek, J.A. (1987), *J. Orthop. Res. 5*, 393–408.

Bokros, J.C. (1978), *Trans. Biomed. Mater. Res. Symp. 2*, 32–36.

Bokros, J.C., LaGrange, L.D., Schoen, G.J. (1972), in: *Chemistry and Physics of Carbon*, Vol. 9: Walker, P.L. (Ed.). New York: Marcel Dekker, pp. 103–171.

Boutin, P., Christel, P., Dorlot, J.M., Meunier, A., de Roquancourt, A., Blanquaert, D., Herman, S., Sedel, L., Witvoet, J. (1988), *J. Biomed. Mater. Res. 22*, 1203–1232.

Brauer, G.M., Steinberger, D.R., Stansbury, J.W. (1986), *J. Biomed. Mater. Res. 20*, 839–852.

Broemer, H., Adam, W., Hedrich, F. (1979), *U.S. Patent No. 4 168 326*.

Broutman, L.J. (1970), *J. Adhesion 2*, 147.

Brown, S.A., Merritt, K., Farnsworth, L.J., Crowe, T.D. (1987), in: *ASTM STP 953 – Quantitative Characterization and Performance of Porous Implants for Hard Tissue Applications:* Lemons, J.E. (Ed.). Philadelphia, PA: ASTM, pp. 163–181.

Brown, S.A., Farnsworth, L.J., Merritt, K., Crowe, T.D. (1988), *J. Biomed. Mater. Res. 22*, 321–338.

Buchanan, R.A., Rigney, Jr., E.D., Williams, J.M. (1987a), *J. Biomed. Mater. Res. 21*, 355–366.

Buchanan, R.A., Rigney, Jr., E.D., Williams, J.M. (1987b), *J. Biomed. Mater. Res. 21*, 367–377.

Buchert, P.K., Vaughn, B.K., Mallory, T.H., Engh, C.A., Bobyn, J.D. (1986), *J. Bone Joint Surg. 68A*, 606–609.

Burke, D.W., Gates, E.I., Harris, W.H. (1984), *J. Bone Joint Surg. 66A*, 1265–1273.

Buscemi, P.J., Hench, L.L. (1976), in: *An Investigation of Bonding Mechanisms of the Interface of a Prosthetic Material, U.S. Army Medical Research and Development Command, Contract No. DAMD 17-76-C-6033.* Report 7, pp. 55–61.

Callaghan, J.J., Salvati, E.A., Pellicci, P.M., Wilson, P.D., Ranawat, C.S. (1985), *J. Bone Joint Surg. 67A*, 1074–1085.

Campbell, P., Nasser, S., Millett, D., Amstutz, H.C. (1990), *Trans. 36th Orthop. Res. Soc.*, 441.

Cameron, H.U., McNeice, G.M. (1980), *Clin. Orthop. 150*, 154–158.

Carter, D.R., Gates, E.I., Harris, W.H. (1982), *J. Biomed. Mater. Res. 16*, 647–657.

Chandler, H., Reineck, F.T., Wixson, R.L., McCarthy, J.C. (1981), *J. Bone Joint Surg. 63A*, 1426–1434.

Chang, F.K., Perez, J.P., Davidson, J.A. (1990), *J. Biomed. Mater. Res. 24*, 873–899.

Chao, E.Y.S., Coventry, M.B. (1981), *J. Bone Joint Surg. 63A*, 1078–1094.

Charnley, J. (1960), *J. Bone Joint Surg. 42B*, 28–30.

Charnley, J. (1970), *Acrylic Cement in Orthopaedic Surgery*. Edinburgh: E. and S. Livingstone.

Charnley, J. (1979), *Low Friction Arthroplasty of the Hip: Theory and Practice*. Berlin: Springer-Verlag.

Charnley, J., Cupic, Z. (1973), *Clin. Orthop. 95*, 9–25.
Charnley. J., Halley, D. (1975), *Clin. Orthop. 112*, 170.
Chehroudi, B., Gould, T.R.L., Brunette, D.M. (1989), *J. Biomed. Mater. Res. 23*, 1067–1085.
Chehroudi, B., Gould, T.R.L., Brunette, D.M. (1990), *J. Biomed. Mater. Res. 24*, 1203–1219.
Christel, P.S. (1986), *CRC Crit. Rev. Biocompat. 2*, 189–218.
Christel, P., Meunier, A., Leclercq, S., Bouquet, P., Buttazzoni, B. (1987), *J. Biomed. Mater. Res.: Appl. Biomat. 21 (A2)*, 191–218.
Christel, P., Meunier, A., Heller, M., Torre, J.P., Peille, C.N. (1989), *J. Biomed. Mater. Res. 23*, 45–61.
Chwirut, D.J. (1984), *J. Biomed. Mater. Res. 18*, 25–37.
Cigada, A., Rondelli, G., Vicentini, B., Giacomazzi, M., Roos, A. (1989), *J. Biomed. Mater. Res. 23*, 1087–1095.
Clarke, I.C., McKellop, H.A., McGuire, P., Okuda, R., Sarmiento, A. (1983), in: *ASTM STP 796-Titanium Alloys in Surgical Implants:* Luckey, H.A., Kubli, Jr., F. (Eds.). Baltimore, MD: ASTM, pp. 136–147.
Clemow, A.J.T., Daniell, B.L. (1979), *J. Biomed. Mater. Res. 13*, 265–279.
Clemow, A.J.T., Weinstein, A.M., Klawitter, J.J., Koeneman, J., Anderson, J. (1981), *J. Biomed. Mater. Res. 15*, 73–82.
Cohen, J., Rose, R.M., Wulff, J. (1978), *J. Biomed. Mater. Res. 12*, 935.
Collins, D.N., Chetta, S.G., Nelson, C.L. (1982), *J. Bone Joint Surg. 64A*, 939–940.
Collis, D.K. (1984), *J. Bone Joint Surg. 66A*, 353–359.
Connelly, G.M., Rimnac, C.M., Wright, T.M., Hertzberg, R.W., Manson, J.A. (1984), *J. Orthop. Res. 2*, 119–125.
Cook, S.D., Georgette, F.S., Skinner, H.B., Haddad Jr., R.J. (1984), *J. Biomed. Mater. Res. 18*, 497–512.
Cook, S.D., Walsh, K.A., Haddad Jr., R.J. (1985), *Clin. Orthop. 193*, 271–280.
Cook, S.D., Thongpreda, N., Anderson, R.C., Haddad Jr., R.J. (1988a), *J. Biomed. Mater. Res. 22*, 287–302.
Cook, S.D., Thomas, K.A., Kay, J.F., Jarcho, M. (1988b), *Clin. Orthop. 230*, 303–312.
Cooper, G.A., Piggott, M.R. (1978), in: *Advances in Research on the Strength and Fracture of Materials:* Toplin, D.M.R. (Ed.) New York: Pergamon Press, pp. 557–601.
Crowninshield, R.D., Brand, R.A., Johnston, R.C., Milroy, J.C. (1980), *J. Bone Joint Surg. 62A*, 68–78.
Dallant, P., Meunier, A., Christel, P., Guillemin, G., Sedel, L. (1987), in: *ASTM STP 953 – Quantitative Characterization and Performance of Porous Implants for Hard Tissue Applications:* Lemons, J.E. (Ed.). Philadelphia, PA: ASTM, pp. 286–299.
Davidson, J.A., Schwartz, G. (1987), *J. Biomed. Mater. Res.: Appl. Biomat. 21(A3)*, 261–285.
Davidson, J.A., Schwartz, G., Lynch, G., Gir, S. (1988), *J. Biomed. Mater. Res.: Appl. Biomat. 22(A1)*, 69–91.
Davies, J.P., Burke, D.W, O'Connor, D.O., Harris, W.H. (1987a), *J. Orthop. Res. 5*, 366–371.
Davies, J.P., O'Connor, D.O., Greer, J.A., Harris, W.H. (1987b), *J. Biomed. Mater. Res. 21*, 719–730
Davies, J.P., O'Connor, D.O., Burke, D.W., Harris, W.H. (1989), *J. Biomed. Mater. Res. 23*, 379–397
Dawihl, W., Mittelmeier, H., Dorre, E., Altmeyer, G., Hansezr, V. (1979), *Med. Orthop. Tech. 99*, 114–118.
de Groot, K. (Ed.) (1983), *Bioceramics of Calcium Phosphate*. Boca Raton, FL: CRC Press.
de Groot, K., Geesink, R.G.T., Klein, C.P.A.T., Serekian, P. (1987), *J. Biomed. Mater. Res. 21*, 1375–1381.
de Wijn, J.R., Driessens, F.C.M., Slooff, T.J.J.H. (1975a), *J. Biomed. Mater. Res. Symp. 6*, 99–103.
de Wijn, J.R., Slooff, T.J.J.H., Driessens, F.C.M. (1975b), *Acta Orthop. Scand. 46*, 38–51.
Delport, P., Ducheyne, P., Martens, M. (1984), in: *Biomaterials and Biomechanics 1983:* Ducheyne, P., Vander Perre, G., Aubert, A.E. (Eds.). Amsterdam: Elsevier, pp. 43–48.
DeMane, M., Beals, N.B., McDowell, D.L., Georgette, F.S., Spector, M. (1987), in: *ASTM STP 953 – Quantitative Characterization and Performance of Porous Implants for Hard Tissue Applications:* Lemons, J.E. (Ed.). Philadelphia, PA: ASTM, pp. 315–329.
Dempsey, A.J., Pilliar, R.M., Weatherly, G.C., Kilner, T. (1987), *J. Mater. Sci. 22*, 575–581.
Devine, T.M., Wulff, J. (1975), *J. Biomed. Mater. Res. 9*, 151–167.
Dobbs, H.S., Robertson, J.L.M. (1983), *J. Mater. Sci. 18*, 391.
Dobbs, H.S., Scales, J.T. (1978), in: *ASTM STP 684 – Corrosion and Degradation of Implant Materials:* Syrett, B.C., Acharya, A. (Eds.). Philadelphia, PA: ASTM, pp. 245–258.
Dorr, L.D., Takei, G.K., Conaty, J.P. (1983), *J. Bone Joint Surg. 65A*, 474–479.
Dorre, E., Dawihl, W. (1980), in: *Mechanical Properties of Biomaterials:* Hastings, G.W., Williams, D.F. (Eds.). New York: Wiley, pp. 113–127.
Dowling, J.M., Atkinson, J.R., Dowson, D., Charnley, J. (1978), *J. Bone Joint Surg. 60B*, 375–382.
Ducheyne, P. (1984), in: *Functional Behavior of Orthopaedic Biomaterials,* Vol. II – *Applications:* Ducheyne, P., Hastings, G.W. (Eds.). Boca Raton, RL: CRC Press, pp. 163–199.
Ducheyne, P. (1985), *J. Biomed. Mater. Res. 19*, 273–291.
Ducheyne, P. (1987), *J. Biomed. Mater. Res.: Appl. Biomat. 21 (A2)*, 219–236.
Ducheyne, P. (1990), in: *J. Appl. Biomat. 1*, 79–90.
Ducheyne, P., Healy, K.E. (1988a), in: *Surface Characterization of Biomaterials:* Ratner, B. (Ed.). Amsterdam: Elsevier, pp. 175–192.
Ducheyne, P., Healy, K.E. (1988b), *J. Biomed. Ma-*

ter. Res. 22, 1137–1163.
Ducheyne, P., Hench, L.L. (1982), *J. Mater. Sci. 17*, 595–606.
Ducheyne, P., Martens, M. (1986), *Clin. Mater. 1*, 91–98.
Ducheyne, P., Martens, M., Aernoudt, E., Mulier, J., De Meester, P. (1974), *Acta Orthop. Belg. 40*, 799–805.
Ducheyne, P., De Meester, P., Aernoudt, E., Martens, M., Mulier, J.C. (1975), *J. Biomed. Mater. Res. Symp. 6*, 199–219.
Ducheyne, P., De Meester, P., Aernoudt, E., Martens, M., Mulier, J.C. (1977), *J. Biomed. Mater. Res. 11*, 811–838.
Ducheyne, P., Aernoudt, E., De Meester, P., Martens, M., Mulier, J.C., Van Leeuwen, D. (1978), *J. Biomech. 11*, 297–307.
Ducheyne, P., Hench, L.L., Kagan II, A., Martens, M., Mulier, J.C. (1979), *Archiv. Orthop. Traum. Surg. 94*, 155–160.
Ducheyne, P., Hench, L.L., Kagan II, A., Martens, M., Burssens, A., Mulier, J.C. (1980), *J. Biomed. Mater. Res. 14*, 225–237.
Ducheyne, P., Martens, M., De Meester, P., Mulier, J. (1983), in: *ASTM STP-796 Titanium Alloys in Surgical Implants:* Luckey, H.A., Kubli Jr., F. (Eds.). Baltimore, MD: ASTM, pp. 265–279.
Ducheyne, P., Willems, G., Martens, M., Helsen, J. (1984), *J. Biomed. Mater. Res. 18*, 293–308.
Ducheyne, P., Van Raemdonck, W., Heughebaert, J.C., Heughebaert, M. (1986), *Biomat. 7*, 97–103.
Ducheyne, P., Kohn, D., Smith, T.S. (1987a), *Biomat. 8*, 223–227.
Ducheyne, P., Brown, S., Blumenthal, N., Hench, L., Krajewski, A., Palavit, G., Ravaglioli, A., Steinman, S., Windeler, S. (1987b), in: *Bioceramics: Material Characteristics versus In-vivo Behavior:* Ducheyne, P., Lemons, J.E. (Eds.). New York: New York Acad. Sci., pp. 257–261.
Ducheyne, P., Radin, S., Heughebaert, M., Heughebaert, J.C. (1990), *Biomat. 11*, 244–254.
Ekstrand, K., Ruyter, I.E., Wellendorf, H. (1987), *J. Biomed. Mater. Res. 21*, 1065–1080.
Engh, C.A., Bobyn, J.D. (1988). *Clin. Orthop. 231*, 7–28.
Esper, F.J., Harms, J., Mittlemeier, H., Gohl, W. (1986), in: *Biomedical Materials – Mater. Res. Soc. Symp. Proc.* Vol. 55: Williams, J.M., Nichols, M.F., Zingg, W. (Eds.). Pittsburgh, PA: Materials Research Society, pp. 203–210.
Eyerer, P., Kurth, M., McKellop, H.A., Mittlmeier, T. (1987), *J. Biomed. Mater. Res. 21*, 275–291.
Eylon, D., Pierce, C.M. (1976), *Met. Trans. A 7A*, 111–121.
Eylon, D., Froes, F.H., Levin, L. (1985), in: *Titanium, Science and Technology:* Lutjering, G., Zwikker, U., Bunk, W. (Eds.). Oberursel, FRG: Deutsche Gesellschaft für Metallkunde, pp. 179–186.
Eylon, D., Yolton, C.F., Froes, F.H. (1989), in: *Titanium Science and Technology:* Lacombe, P., Tricot, R., Beranger, G. (Eds.). Paris: Les Editions de Physique, pp. 1523–1528.
Farling, G., Bardos, D. (1978), *Proc. 3rd Conf. on Materials for Use in Medicine and Biology*. Keele, U.K.: Keele University.
Ferguson Jr., A.B., Laing, P.G., Hodge, E.S. (1960), *J. Bone Joint Surg. 42A*, 77–90.
Filiaggi, M.J., Pilliar, R.M. (1989), *Trans. Soc. Biomat. 15*, 181.
Fishbane, B.M., Pond, R.B. (1977), *Clin. Orthop. 128*, 194–199.
Fontana, M.G., Greene, N.O. (1967), *Corrosion Engineering*. New York: McGraw-Hill.
Frakes, J.T., Brown, S.D., Kenner G.H. (1974), *Am. Ceram. Soc. Bull. 53*, 183–187.
Freitag, T.A., Cannon, S.L. (1976), *J. Biomed. Mater. Res. 10*, 805–828.
Freitag, T.A., Cannon, S.L. (1977), *J. Biomed. Mater. Res. 11*, 609–624.
Frost, N.E., Marsh, K.J., Pook, L.P. (1974), *Metal Fatigue*. Oxford: Clarendon Press.
Galante, J.O. (1980), *J. Bone Joint Surg. 62A*, 670–673.
Galante, J., Rostoker, W., Lueck, R., Ray, R.D. (1971), *J. Bone Joint Surg. 53A*, 101–114.
Galante, J.O., Rostoker, W., Doyle, J.M. (1975), *J. Bone Joint Surg. 57A*, 230–236.
Gates, E.I., Carter, D.R., Harris, W.H. (1983), *J. Biomech. Engr. 105*, 393–397.
Georgette, F.S., Davidson, J.A. (1986), *J. Biomed. Mater. Res. 20*, 1229–1248.
Gerhart, T.N., Miller, R.L., Kleshinski, S.J., Hayes, W.C. (1988), *J. Biomed. Mater. Res. 22*, 1071–1082.
Gerhart, T.N., Renshaw, A.A., Miller, R.L., Noecker, R.J., Hayes, W.C. (1989), *J. Biomed. Mater. Res. 23*, 1–16.
Gerstle Jr., F.P. (1987), in: *Polymers: An Encyclopedia Source Book of Engineering Properties:* Kroschwitz, J.I. (Ed.). New York: Wiley, pp. 62–105.
Goldring, S.R., Schiller, A.L., Roelke, M., Rourke, C.M., O'Neil, D.A., Harris, W.H. (1983), *J. Bone Joint Surg. 65A*, 575–584.
Goodman, S.B., Fornasier, V.L., Lee, J., Kei, J. (1990), *J. Biomed. Mater. Res. 24*, 517–524.
Greenspan, D.C., Hench, L.L. (1976), *J. Biomed. Mater. Res. Symp. 7*, 503–509.
Griss, P., Silber, R., Merkle, B., Haehner, K., Heimke, G., Krempien, B. (1976), *J. Biomed. Mater. Res. Symp. 7*, 519–528.
Gross, U.M., Strunz, V. (1980), *J. Biomed. Mater. Res. 14*, 607–618.
Gross, U., Strunz, V. (1985), *J. Biomed. Mater. Res. 19*, 251–271.
Gross, U., Brandes, J., Strunz, V., Bab, I., Sela, J. (1981), *J. Biomed. Mater. Res. 15*, 291–305.
Gross, U., Schmitz, H.J., Strunz, V. (1987), in: *Bioceramics, Material Characteristics Versus In-vivo Behavior:* Ducheyne, P., Lemons, J. (Eds.). New York: N.Y. Acad. of Sci., pp. 211–236.
Gruen, T.A., McNeice, G.M., Amstutz, H.C. (1979), *Clin. Orthop. 141*, 17–27.

Haas, S.S., Brauer, G.M., Dickson, G. (1975), *J. Bone Joint Surg. 57A,* 380–391.
Hahn, H., Palich, W. (1970), *J. Biomed. Mater. Res. 4,* 571–577.
Hahn, H.T., Tsai, S.W. (1975), in: *Inelastic Behavior of Composite Materials.* New York: ASME, p. 73.
Hammond, C., Nutting, J. (1977), *Met. Sci. 11,* 474–490.
Harrell, M.S., Acree, W.A., Bates, S.R., Clark, D.E., Hench, L.L., Keane, M.A., Clark Jr., A.E. (1978), *Trans. Soc. for Biomat. 2,* 111–112.
Harris, W.H., McCarthy Jr., J.C., O'Neill, D.A. (1982), *J. Bone Joint Surg. 64A,* 1063–1067.
Hastings, G.W. (1979), *Wear 55,* 1.
Hastings, G.W. (1981), in: *Biocompatibility of Clinical Implant Materials,* Vol. II: Williams, D.F. (Ed.). Boca Raton, FL: CRC Press, pp. 43–58.
Haubold, A.D., Shim, H.S., Bokros, J.C. (1981), in: *Biocompatibility of Clinical Implant Materials,* Vol. II: Williams, D.F. (Ed.). Boca Raton, FL: CRC Press, pp. 3–42.
Healy, K.E. (1989), *Ph.D. Dissertation,* University of Pennsylvania.
Healy, K.E., Ducheyne, P. (1989a), *Trans. Soc. for Biomat. 15,* 30.
Healy, K.E., Ducheyne, P. (1989b), *Trans. Soc. for Biomat. 15,* 147.
Healy, K.E., Ducheyne, P. (1990a), *Trans. Soc. for Biomat. 16,* 278.
Healy, K.E., Ducheyne, P. (1990b), *J. Coll. Interfac. Sci.,* submitted.
Heck, D.A., Nakajima, I., Kelly, P.J., Chao, E.Y. (1986), *J. Bone Joint Surg. 68A,* 118–126.
Hedley, A.K., Clarke, I.C., Kozinn, S.C., Coster, I., Gruen, T., Amstutz, H.C. (1982), *Clin. Orthop. 163,* 300–311.
Heimke, G., Jentschura, G., Werner, E. (1978), *J. Biomed. Mater. Res. 12,* 57–65.
Hench, L.L., Clark, A.E. (1982), in: *Biocompatibility of Orthopaedic Implants,* Vol. II: Williams, D.F. (Ed.). Boca Raton, FL: CRC Press, pp. 129–170.
Hench, L.L., Clark, A.E. (1978), *J. Non-Cryst. Solids 28,* 83–105.
Hench, L.L., Ethridge, E.C. (1982), *Biomaterials – An Interfacial Approach.* New York: Academic Press.
Hench, L.L., Splinter, R.J., Allen, W.C., Greenlee Jr., T.K. (1972), *J. Biomed. Mater. Res. Symp. 2,* 117–141.
Hench, L.L., Pantano Jr., C.G., Buscemi, P.J., Greenspan, D.C. (1977), *J. Biomed. Mater. Res. 11,* 267–282.
Henderson Jr., J.D., Mullarky, R.H., Ryan, D.E. (1987), *J. Biomed. Mater. Res. 21,* 59–64.
Hertzberg, R.W., Manson, J.A. (1980), in: *Composite Systems.* New York: Academic Press, pp. 184.
Hirschhorn, J.S., Reynolds, J.T. (1969), in: *Research in Dental and Medical Materials:* Korostoff E. (Ed.). New York: Plenum Press, pp. 137–150.
Hirvonen, J.K., Carosella, C.A., Kant, R.A., Singer, I., Vardiman, R., Rath, R.B. (1979), *Thin Solid Films 63,* 5–10.
Hoar, T.P., Mears, D.C. (1966), *Proc. R. Soc. London A294,* 486.
Hodge, F.G., Lee, T.S. (1975), *Corrosion 31,* 111.
Homsy, C.A., Cain, T.E., Kessler, F.B., Anderson, M.S., King, J.W. (1972), *Clin. Orthop. 89,* 220–235.
Hood, R.W., Wright, T.M., Burstein, A.H. (1983), *J. Biomed. Mater. Res. 17,* 829–842.
Howie, D.W., Vernon-Roberts, B., Oakeshott, R., Manthey, B. (1988), *J. Bone Joint Surg. 70A,* 257–263.
Howmet Technical Bulletin 4000 (1987), Howmet Turbine Components Corp., Whitehall, MI, U.S.A.
Hsu, H.P., Walker, P.S. (1989), *Clin. Orthop. 246,* 260–265.
Huiskes, R. (1984), in: *Functional Behavior of Orthopaedic Biomaterials,* Vol. II – *Applications:* Ducheyne, P., Hastings, G.W. (Eds.). Boca Raton, FL: CRC Press, pp. 121–162.
Hulbert, S.F., Young, F.A., Mathews, R.S., Klawitter, J.J., Talbert, C.D., Stelling, F.H. (1970), *J. Biomed. Mater. Res. 4,* 433–456.
Hull, D. (1981), *An Introduction to Composite Materials.* Cambridge, U.K.: Cambridge University Press.
Huttner, W., Huttinger, K.J. (1984), in: *The Cementless Fixation of Hip Endoprostheses:* Morscher, E. (Ed.). Berlin: Springer-Verlag, pp. 81–94.
Imam, M.A., Gilmore, C.M. (1983), *Met. Trans. A 14A,* 233–240.
Inoue, T., Cox, J.E., Pilliar, R.M., Melcher, A.H. (1987), *J. Biomed. Mater. Res. 21,* 107–126.
Irving, P.E., Beevers, C.J. (1974), *Mater. Sci. Engr. 14,* 229–238.
Ishihara, K., Nakabayashi, N. (1989), *J. Biomed. Mater. Res. 23,* 1475–1482.
Ishitani, A. (1985), in: *Molecular Characterization of Composite Interfaces:* Ishida, H., Kumar, G. (Eds.). New York: Plenum Press, pp. 321–331.
Iyer, L.S., Jayasekaran, T., Blunck, C.F.J., Selvam, R.P. (1983), *Biomed. Sci. Instrum. 19,* 57.
Jaffe, W.L., Rose, R.M., Radin, E.L. (1974), *J. Bone Joint Surg. 56A,* 1711–1714.
Jarcho, M. (1981), *Clin. Orthop. 157,* 259–278.
Jefferiss, C.D., Lee, A.J.C., Ling, R.S.M. (1975), *J. Bone Joint Surg. 57B,* 511–518.
Johnson, J.A., Provan, J.W., Krygier, J.J., Chan, K.H., Miller, J. (1989), *J. Biomed. Mater. Res. 23,* 819–831.
Kasemo, B. (1983), *J. Pros. Dent. 49,* 832–837.
Kavanagh, B.F., Ilstrup, D.M., Fitzgerald, R.H. (1985), *J. Bone Joint Surg. 67A,* 517–526.
Keller, J.C., Lautenschlager, E.P., Marshall Jr., G.W., Meyer Jr., P.R. (1980), *J. Biomed. Mater. Res. 14,* 639–651.
Kerr, W.R., Smith, P.R., Rosenblum, M.E., Gurney, F.J., Mahajan, Y.R., Bidwell, L.R. (1980), in: *Titanium '80 Science and Technology:* Kimura, H., Izumi, O. (Eds.). Warrendale, PA: The Metallurgical Society of AIME, pp. 2477–2486.
Kilner, T., Pilliar, R.M., Weatherly, G.C., Allibert, C. (1982), *J. Biomed. Mater. Res. 16,* 63–79.

Kilner, T., Laanemae, W.M., Pilliar, R.M., Weatherly, G.C., MacEwen, S.R (1986), *J. Mater. Sci. 21,* 1349–1356.

Kilner, T., Dempsey, A.J., Pilliar, R.M., Weatherly, G.C. (1987), *J. Mater. Sci. 22,* 565–574.

Kim, C S., Ducheyne. P., Pollack, S.R. (1990), *Trans. Soc for Biomat. 16,* 47.

Kim, C.S., Ducheyne, P. (1991), *Biomat. 12,* 461–469.

Kitsugi, T., Yamamuro, T., Nakamura, T., Higashi, S., Kakutani, Y., Hyakuna, K., Ito, S, Kokubo, T., Takagi, M., Shibuya, T (1986), *J. Biomed. Mater. Res 20,* 1295 1307.

Kitsugi, T., Nakamura, T., Yamamuro, T., Kokubo, T., Shibuya, T., Takagi, M. (1987). *J. Biomed. Mater. Res. 21,* 1255–1271.

Klawitter, J.J., Hulbert. S.F. (1971), *J. Biomed. Mater. Res. Symp. 2,* 161–229.

Klawitter, J.J., Bagwell, J.G., Weinstein, A.M., Sauer, B.W., Pruitt, J.R. (1976), *J. Biomed. Mater. Res 10,* 311–323.

Knoell, A., Maxwell, H., Bechtol, C. (1975), *Ann. Biomed. Eng. 3,* 225–229.

Koch, B., Wolke, J.G.C., de Groot, K. (1990), *J. Biomed. Mater. Res. 24,* 655–667.

Koegel, A., Black, J. (1984), *J. Biomed. Mater. Res. 18,* 513–522.

Koeneman, J., Lemons, Ducheyne, P., Lacefield, W., Magee, F., Calahan, T., Kay, J. (1990), *J. Appl. Biomat. 1,* 79–90

Kohn, D.H., Ducheyne, P. (1990a), *J. Mater. Sci. 26,* 534–544.

Kohn, D.H., Ducheyne, P. (1990b), *J. Mater. Sci. 26,* 328–334.

Kohn, D.H., Ducheyne, P. (1990c), *J. Biomed. Mater. Res. 24,* 1483–1501.

Kohn, D.H., Ducheyne, P., Awerbuch, J. (1989), in: *Titanium Science and Technology:* Lacombe, P., Tricot, R., Beranger, G. (Eds.). Paris: Les Editions de Physique, pp. 789–794.

Kohn, D.H., Ducheyne, P., Awerbuch, J. (1991a), *J. Mater. Sci.,* in press.

Kohn, D.H., Ducheyne, P., Awerbuch, J. (1991b), *J. Mater. Sci.,* in press.

Kohn, D.H., Ducheyne, P., Awerbuch, J. (1991c), *J. Biomed. Mater. Res.,* in press.

Kokubo, T., Ito, S., Huang, Z.T., Hayashi, T., Sakka, S., Kitsugi, T., Yamamuro, T. (1990a), *J. Biomed. Mater. Res. 24,* 331–343.

Kokubo, T., Kushitani, H., Sakka, S., Kitsugi, T., Yamamuro, T. (1990b), *J. Biomed. Mater. Res. 24,* 721–734.

Kovacs, P., Davidson, J.A. (1990), *Trans. Soc. for Biomat. 16,* 198.

Krause, W., Mathis, R.S. (1988), *J. Biomed. Mater. Res.: Appl. Biomat. 22(A1),* 37–53.

Krause, W.R., Miller, J., Ng, P. (1982), *J. Biomed. Mater. Res. 16,* 219–243.

Krause, W., Grimes, L.W., Mathis, R.S., (1988a), *J. Biomed. Mater. Res.: Appl. Biomat. 22(A2),* 179–190.

Krause, W., Mathis, R.S., Grimes, L.W. (1988b), *J. Biomed. Mater. Res.. Appl. Biomat. 22(A3),* 221–244.

Kusleika, R., Stupp, S.I. (1983), *J. Biomed. Mater. Res. 17,* 441–458.

Kusy, R.P. (1978), *J. Biomed. Mater. Res. 12,* 271–305.

Kusy, R.P., Turner, D.T. (1977), *Polymer 18,* 391–402.

Lacefield, W., Metsger, S., Blumenthal, N., Ducheyne, P., Davies, J., Kay, J., Stevenson, J., Salsbury, R. (1990), in: *J. Appl. Biomat. 1,* 79–90.

Lacombe, P. (1982), in: *Titanium and Titanium Alloys:* Williams, J.C., Belov, A.F. (Eds.), New York: Plenum Press, pp. 847–880.

Laing, P.G., Ferguson Jr., A.B., Hodge, E.S., (1967), *J. Biomed. Mater. Res. 1,* 135–149.

Lang, B.R., Morris, H.F., Razzoog, M.E. (Eds.) (1986), *International Workshop – Biocompatibility, Toxicity and Hypersensitivity to Alloy Systems Used in Dentistry.* University of Michigan School of Dentistry. Ann Arbor, MI.

Lanyon, L.E., Paul, I.L., Rubin, C.T., Thrasher, E.L., DeLaura, R., Rose, R.M., Radin, E.L. (1981), *J. Bone Joint Surg. 63A,* 989–1001.

Latour Jr., R.A. (1989), *Ph.D. Dissertation,* University of Pennsylvania.

Latour Jr., R.A., Black, J., Miller, B. (1990), *Trans. Soc. for Biomat. 16,* 69.

Lautenschlager, E.P., Marshall, G.W., Marks, K.E., Schwartz, J., Nelson, C.L. (1976a), *J. Biomed. Mater. Res. 10,* 837–845.

Lautenschlager, E.P., Jacobs, J.J., Marshall, G.W., Meyer Jr., P.R. (1976b), *J. Biomed. Mater. Res. 10,* 929–938.

Lee, A.J.C., Ring, R.S M., Vangala, S.S. (1977), *J. Med. Eng. Techn. 2,* 137–140.

Lemons, J.E. (1988), *Clin. Orthop. 235,* 220–223.

Lemons, J.E., Driskell, T.D. (1990), in: *J. Appl. Biomat. 1,* 79–90.

Levin, L., Vogt, R.G., Eylon, D., Froes, F.H. (1985), in: *Titanium, Science and Technology:* Lutjering, G., Zwicker, U., Bunk, W. (Eds.). Oberursel, F.R.G.: Deutsche Gesellschaft für Metallkunde, pp. 2107–2114.

Li, S., Howard, E.G. (1990), *Trans. Soc. for Biomat. 16,* 190.

Litsky, A.S., Rose, R.M., Rubin, C.T. (1986), in: *Biomedical Materials – Mater. Res. Soc. Symp. Proc.* Vol. 55: Williams, J.M., Nichols, M.F., Zingg, W. (Eds.). Pittsburgh, PA: Materials Research Society, pp. 171–179.

Liu, Y.K., Park, J.B., Njus, G.O., Stienstra, D. (1987), *J. Biomed. Mater. Res. 21,* 247–261.

Looney, M.A., Park, J.B. (1986), *J. Biomed. Mater. Res. 20,* 555–563.

Lord, G., Bancel, P. (1983), *Clin. Orthop. 176,* 67–76.

Lucas, J.J., Konieczny, P.P. (1971), *Met. Trans 2,* 911–912.

Lutjering, G., Gysler, A. (1985), in: *Titanium, Science and Technology:* Lutjering, G., Zwicker, U., Bunk,

W. (Eds.). Oberursel, F.R.G.: Deutsche Gesellschaft für Metallkunde, pp. 2065–2083.

Lutjering, G., Gysler, A., Wagner, L. (1989), in: *Titanium Science and Technology:* Lacombe, P., Tricot, R., Beranger, G. (Eds.). Paris: Les Editions de Physique, pp. 71–80.

Magee, F.P., Weinstein, A.M., Longo, J.A., Koeneman, J.B., Yapp, R.A. (1988), *Clin. Orthop. 235,* 237–252.

Maloney, W.J., Jasty, M., O'Connor, D.O., Zalenski, E.B., Bragdon, C.R., Harris, W.H. (1990), *Trans. Soc., for Biomat. 16,* 275.

Manley, M.T., Kotzar, G., Stern, L.S., Wilde, A. (1985 a), *Clin. Orthop. 217,* 293–302.

Manley, M.T., Stern, L.S., Gurtowski, J. (1985 b), *J. Biomed. Mater. Res. 19,* 563–575.

Margolin, H., Williams, J.C., Chesnutt, J.C., Lutjering, G. (1980), in: *Titanium '80 Science and Technology:* Kimura, H., Izumi, O. (Eds.). Warrendale, PA: The Metallurgical Society of AIME, pp. 169–216.

Martens, M., Ducheyne, P., De Meester, P., Mulier, J.C. (1980), *Acta Orthop. Traumat. Surg. 97,* 111–116.

McGee, A.C., Dharan, C.K.H., Finnie, I. (1987), *Wear 114,* 97.

McKellop, H.A., Rostlund, T.V. (1990), *J. Biomed. Mater. Res. 24,* 1413–1425.

McKellop, H., Clarke, I.C., Markolf, K.L., Amstutz, H.C. (1978), *J. Biomed. Mater. Res. 12,* 895–927.

McKellop, H., Clarke I., Markolf, K., Amstutz, H. (1981), *J. Biomed. Mater. Res. 15,* 619–653.

McKellop, H., Narayan, S., Lu, B., Ebramzadeh, E., Sarmiento, A. (1990 a), *Trans. Soc. for Biomat. 16,* 116.

McKellop, H., Gogan, W., Ebramzadeh, E., Luck, L., Sarmiento, A. (1990 b), *Trans. Soc. for Biomat. 16,* 144.

Merget, M., Aldinger, F. (1985), in: *Titanium, Science and Technology:* Lutjering, G., Zwicker, U., Bunk, W. (Eds.). Oberursel, F.R.G.: Deutsche Gesellschaft für Metallkunde, pp. 1393–1398.

Merritt, K., Brown, S.A., Sharkey, N.A. (1984), *J. Biomed. Mater. Res. 18,* 1005–1015.

Merritt, K., Crowe, T.D., Brown, S.A. (1989), *J. Biomed. Mater. Res. 23,* 845–862.

Messersmith, P.B., Cooke, F.W. (1990), *J. Biomed. Mater. Res. 24,* 591–604.

Meyer Jr., P.R., Lautenschlager, E.P., Moore, B.K. (1973), *J. Bone Joint Surg. 55A,* 149–156.

Mittelmeier, H. (1975), *Med. Orthop. Technik 95,* 152–159.

Moore, A.T., Bohlman, H.R. (1943), *J. Bone Joint Surg. 25,* 668.

Morscher, E. (1984), in: *The Cementless Fixation of Hip Endoprostheses:* Morscher, E. (Ed.). Berlin: Springer-Verlag, pp. 1–8.

Murakami, A., Behiri, J.C., Bonfield, W. (1988), *Trans. 3rd World Biomat Cong.,* 334.

Nagy, E.V., Li, S. (1990 a), *Trans. Soc. for Biomat. 16,* 109.

Nagy, E.V., Li, S. (1990 b), *Trans. Soc. for Biomat. 16,* 274.

Nakamura, T., Yamamuro, T., Higashi, S., Kokubo, T., Ito, S. (1985), *J. Biomed. Mater. Res. 19,* 685–698.

NATO Advanced Research Workshop Abstracts (1985), *Biological Incidences of Co-Cr-Ni Alloys Used in Orthopaedic Surgery and Stomatology, Bischenberg, France.*

Nelson, R.C., Hoffman, R.O., Burton, J.A. (1978), *J. Biomed. Mater. Res. 12,* 473–490.

Nilles, J.L., Coletti Jr., J.M., Wilson, C. (1973), *J. Biomed. Mater. Res. 7,* 231–251.

Ogino, M., Ohuchi, F., Hench, L.L. (1980), *J. Biomed. Mater. Res. 14,* 55–64.

Pal, S., Saha, S. (1982), *Biomat. 3,* 93–96.

Papillon, A.E., Collier, J.P., Mayor, M.B., Surprenant, V.A. (1990), *Trans. Soc. for Biomat. 16,* 169.

Park, H.C., Liu, Y.K., Lakes, R.S. (1986), *J. Biomech. Eng. 108,* 141–148.

Park, J.B. (1984 a), *Biomaterials Science and Engineering.* New York: Plenum Press.

Park, J.B. (1984 b), *Ann. Biomed. Engr. 11,* 297–312.

Park, J.B., Barb, W., Kenner, G.H., von Recum, A.F. (1982), *J. Biomed. Mater. Res. 16,* 459–469.

Pellicci, P.M., Wilson, P.D., Sledge, C.B., Salvati, E.A., Ranawat, C.S., Poss, R., Callaghan, J.J. (1985), *J. Bone Joint Surg. 67A,* 513–516.

Penn, L., Bystry, F., Karp, W., Lee, S. (1985), in: *Molecular Characterization of Composite Interfaces:* Ishida, H., Kumar, G. (Eds.). New York: Plenum Press, pp. 93–109.

Peters, M., Gysler, A., Lutjering, G. (1980), in: *Titanium '80 Science and Technology:* Kimura, H., Izumi, O. (Eds.). Warrendale, PA: The Metallurgical Society of AIME, pp. 1777–1786.

Peterson, C.D., Hillberry, B.M., Heck, D.A. (1988), *J. Biomed. Mater. Res. 22,* 887–903.

Pilliar, R.M. (1983), *Clin. Orthop. 176,* 42–51.

Pilliar, R.M. (1987), *J. Biomed. Mater. Res.: Appl. Biomat. 21 (A1),* 1–33.

Pilliar, R.M., Bratina, W.J. (1980), *J. Biomed. Engr. 2,* 49–53.

Pilliar, R.M., Weatherly, G.C. (1986), in: *CRC Critical Reviews in Biocompatibility 1,* 371–403. Williams, D.F. (Ed.).

Pilliar, R.M., Cameron, H.U., Macnab, I. (1975), *Biomed. Engr. 10,* 126–131.

Pilliar, R.M., Blackwell, R., Macnab, I., Cameron, H.U. (1976), *J. Biomed. Mater. Res. 10,* 893–906.

Pilliar, R.M., Bratina, W.J., Blackwell, R. (1977), in: *ASTM STP 636 – Fatigue of Filamentary Composite Materials:* Reifsnider, K.L., Lauraitis, K.N. (Eds.). Philadelphia, PA: ASTM, pp. 206–227.

Pilliar, R.M., Lee, J.M., Maniatopoulos, C. (1986 a), *Clin. Orthop. 208,* 108–113.

Pilliar, R.M., Williams, D.F., Vowles, R. (1986 b), in: *Biomedical Materials – Mater. Res. Soc. Symp. Proc.* Vol. 55: Williams, J.M., Nichols, M.F., Zingg, W. (Eds.). Pittsburgh, PA: Materials Re-

search Society, pp. 369–377.
Plitz, W., Hoss, H.U. (1980), in: *Biomaterials 1980:* Winter, G.D., Gibbons, D.F., Plenk, H. (Eds.). New York: Wiley, pp. 187–196.
Poser, R.D., Magee, F.P., Kay, J.F., Hedley, A.K. (1990), *Trans. Soc. for Biomat. 16,* 170.
Posner, A.S. (1985a), *Clin. Orthop. 200,* 87–99.
Posner, A.S. (1985b), J. Biomed. Mater. Res. 19, 241–250.
Pourdeyhimi, B., Robinson IV, H.H., Schwartz, P., Wagner, H.D. (1986), *Ann. Biomed. Eng. 14,* 277–294.
Pourdeyhimi, B., Wagner, H.D. (1989), *J. Biomed. Mater. Res. 23,* 63–80.
Raab, S., Ahmed, A.M., Provan, J.W. (1982), *J. Biomed. Mater. Res. 16,* 679–704.
Radin, S., Ducheyne, P. (1991), *Mater. in Med.,* in press.
Ratner, B., Johnston, A.B., Lenk, T.J. (1987), *J. Biomed. Mater. Res.: Appl. Biomat. 21(A1),* 59–90.
Rieger, M.A., Kleeman, B.C., Rieger, E.R., Laskin, R.S., Roofeh, J.S. (1989), *Trans. 35th Orthop. Res. Soc.,* 488.
Rieger, M.A., Kleeman, B.C., Laskin, R.S., Rieger, E.R. (1990), *Trans. 36th Orthop. Res. Soc.,* 487.
Rigney, E.D., Lucas, L.C., Lacefield, W.R., Ong, J.L., Gantenberg, J.B. (1990), *Trans. Soc. for Biomat. 16,* 13.
Rijke, A.M., Rieger, M.R., McLaughlin, R.E., McCoy, S. (1977), *J. Biomed. Mater. Res. 11,* 373–394.
Rimnac, C.M., Wright, T.M., McGill, D.L. (1986), *J. Bone Joint. Surg. 68A,* 281–287.
Ritter Jr., J.E., Greenspan, D.C., Palmer, R.A., Hench, L.L. (1979), *J. Biomed. Mater. Res. 13,* 251–263.
Rivero, D.P., Fox, J., Skipor, A.K., Urban, R.M., Galante, J.O. (1988), *J. Biomed. Mater. Res. 22,* 191–201.
Robinson, R.P., Wright, T.M., Burstein, A.H. (1981), *J. Biomed. Mater. Res. 15,* 203–208.
Rohlmann, A., Cheal, E.J., Hayes, W.C., Bergmann, G. (1988), *J. Biomech. 21,* 605–611.
Rose, R.M., Nusbaum, H.J., Schneider, H., Ries, M., Paul, I., Crugnola, A., Simon, S.R., Radin, E.L. (1980), *J. Bone Joint Surg. 62A,* 537–549.
Rose, R.M., Ries, M.D., Paul, I.L., Crugnola, A.M., Ellis, E. (1984), *J. Biomed. Mater. Res. 18,* 207–224.
Rosenqvist, R., Bylander, B., Knutson, K., Rydholm, U., Rooser, B., Egund, N., Lidgren, L. (1986), *J. Bone Joint Surg. 68A,* 538–542.
Rostoker, W., Galante, J.O. (1981), *Biomat. 2,* 221–224.
Rostoker, W., Chao, E.Y.S., Galante, J.O. (1978), *J. Biomed. Mater. Res. 12,* 635–651.
Rostoker, W., Lereim, P., Galante, J.O. (1979), *J. Biomed. Mater. Res. 13,* 365–370.
Saha, S., Pal, S. (1983), *J. Biomed. Mater. Res. 17,* 1040–1047.
Saha, S., Pal, S. (1984a), *J. Biomed. Mater. Res. 18,* 435–462.
Saha, S., Pal, S. (1984b), *J. Biomech. 17,* 467–478.
Saha, S., Pal, S. (1986), *J. Biomed. Mater. Res. 20,* 817–826.
Salthouse, T.N., Willigan, D. (1972), *J. Biomed. Mater. Res. 6,* 105–113.
Salvati, E.A., Wright, T.M., Burstein, A.H., Jacobs, B. (1979), *J. Bone Joint Surg. 61A,* 1239–1242.
Salvati, E.A., Wilson, P.D., Jolley, M.N., Vakili, F., Aglietti, P., Brown, G.C. (1981), *J. Bone Joint Surg. 63A,* 753–767.
Salzer, M., Zweymuller, K., Cocke, H., Zeibig, A., Stark, N., Plenk Jr., H., Punzet, G. (1976), *J. Biomed. Mater. Res. 10,* 847–856.
Schepers, E., Ducheyne, P., De Clercq, M. (1989), *J. Biomed. Mater. Res. 23,* 735–752.
Schnur, D.S., Lee, D. (1983), *J. Biomed. Mater. Res. 17,* 973–991.
Schurman, D.J., Swenson, L.W., Piziali, R.L. (1978), in: *The Hip – Proc. 6th Open Meeting of the Hip Society.* St. Louis, MO: C.V. Mosby, pp. 87–96.
Schwartz, G. (1990), *Trans. 36th Orthop. Res. Soc.,* 483.
Semlitsch, M. (1984), in: *Metal and Ceramic Biomaterials.* Vol. II – *Strength and Surface:* Ducheyne, P., Hastings, G.W. (Eds.). Boca Raton, FL: CRC Press, pp. 1–21.
Semlitsch, M., Lehmann, M., Weter, H., Dorre, E., Willert, H.G. (1977), *J. Biomed. Mater. Res. 11,* 537.
Shen, C., Dumbleton, J.H. (1978), *Wear 30,* 349.
Shewmon, P.G. (1983), *Transformations in Metals.* Jenks, OK: J. Williams.
Shim, H.S., Haubold, A.D. (1978), *Trans. Soc. for Biomat. 4,* 148–149.
Shim, H.S., Schoen, F.J. (1974), *Biomat. Med. Dev. Art. Org. 2,* 103–118.
Sih, G.C., Berman, A.T. (1980), *J. Biomed. Mater. Res. 14,* 311–324.
Sioshansi, P., Oliver, R.W., Matthews, F.D. (1985), *J. Vac. Sci. Technol. A3,* 2670–2674.
Skinner, H.B. (1988), *Clin. Orthop. 235,* 224–236.
Smith, L. (1963), *Arch. Surg. 87,* 653–661.
Soltesz, U., Richter, H. (1984), in: *Metal and Ceramic Biomaterials,* Vol. II – *Strength and Surface.* Ducheyne, P., Hastings, G.W. (Eds.). Boca Raton, FL (USA): CRC Press, pp. 23–61.
Soltesz, S.M., Smickley, R.J., Dardi, L.E. (1985), in: *Titanium, Science and Technology:* Lutjering, G., Zwicker, U., Bunk, W. (Eds.). Oberursel, F.R.G.: Deutsche Gesellschaft für Metallkunde, pp. 187–194.
Spector, M. (1982), in: *Biocompatibility of Orthopaedic Implants,* Vol. II: Williams, D.F. (Ed.), Boca Raton, FL: CRC Press, pp. 55–88.
Spector, M., Flemming, W.R., Kreutner, A., Sauer, B.W. (1976), *J. Biomed. Mater. Res. Symp. 7,* 595–603.
Spector, M., Michno, M.J., Smarook, W.H., Kwiatkowski, G.T. (1978), *J. Biomed. Mater. Res. 12,* 665–677.
Spector, M., Harmon, S.L., Kreutner, A., (1979), *J. Biomed. Mater. Res. 13,* 677–692.

Spector, M., Davis, R. J., Lunceford, E. M., Harmon, S. L. (1983), *Clin. Orthop. 176,* 34–41.
Spires, W.P., Kelman, D. C., Pafford, J. A. (1987), in: *ASTM STP 953 – Quantitative Characterization and Performance of Porous Implants for Hard Tissue Applications:* Lemons, J. E. (Ed.). Philadelphia, PA: ASTM, pp. 47–59
Stark, C. F. (1979), *J. Biomed. Mater. Res. 13,* 339–342.
Stauffer, R. N. (1982), *J. Bone Joint Surg. 64A,* 983–990.
Stubbington, C. A. (1976), *AGARD Conf. Proc. No. 185,* 3.1–3.19.
Stubbington, C. A., Bowen, A. W. (1974), *J. Mater. Sci. 9,* 941–947.
Sullivan, C. P., Donachie, M. J., Jr., Morral, F. R. (1970), *Cobalt Based Superalloys.* Brussels: Centre d'Information de Cobalt.
Sunderman Jr., F. W., Hopfer, S. M., Swift, T., Rezuke, W. N., Ziebka, L., Highman, P., Edwards, B., Folcik, M., Gossling, H. R. (1989), *J. Orthop. Res. 7,* 307–315.
Sutow, E. J., Pollack, S. R. (1981), in: *Biocompatibility of Clinical Implant Materials,* Vol. I: Williams, D. F. (Ed.). Boca Raton, FL: CRC Press, pp. 45–98.
Swenson, L. W., Schurman, D. J., Piziali, R. L. (1981), *J. Biomed. Mater. Res. 15,* 83–96.
Taggart, D. (1988), *Ph.D. Dissertation,* University of Pennsylvania.
Taitsman, J. P., Saha, S. (1977), *J. Bone Joint Surg. 59A,* 419–425.
Talreja, R. (1981), *Proc. Roy. Soc. London A378,* 461–475.
Teske, D. A., Mayor, M. B., Collier, J. P., Surprenant, V. A. (1989), *Trans. 35th Orthop. Res. Soc.,* 333.
Thomas, K. A., Cook, S. D., Renz, E. A., Anderson, R. C., Haddad Jr., R. J., Haubold, A. D., Yapp, R. (1985), *J. Biomed. Mater. Res. 19,* 145–159.
Topoleski, L. D. T. (1990), *Ph.D. Dissertation,* University of Pennslvania.
Topoleski, L. D. T., Ducheyne, P., Cuckler, J. M. (1990a), *J. Biomed. Mater. Res. 24,* 135–154.
Topoleski, L. D. T., Ducheyne, P., Cuckler, J. M. (1990b), *Trans. Soc. for Biomat. 16,* 107.
Topoleski, L. D. T., Ducheyne, P., Cuckler, J. M. (1991a), *Trans. 37th Orthop. Res. Soc. Meeting,* 514.
Topoleski, L. D. T., Ducheyne, P., Cuckler, J. M. (1991b), *Trans. Soc. for Biomat. 17,* 48.
Treharne, R. W., Brown, N. (1975), *J. Biomed. Mater. Res. Symp. 6,* 81–88.
Trippel, S. B. (1986), *J. Bone Joint Surg. 68A,* 1297–1302.
Tullos, H. S., McCaskill, B. L., Dickey, R., Davidson, J. (1984), *J. Bone Joint Surg. 66A,* 888–898.
Turner, R. C., Atkins, P. E., Ackley, M. A., Park, J. B. (1981), *J. Biomed. Mater. Res. 15,* 425–432.
Turner, R. C., White, F. B., Park, J. B. (1982), *J. Biomed. Mater. Res. 16,* 639–646.
Van Raemdonck, W., Ducheyne, P., De Meester, P. (1984), in: *Metal and Ceramic Biomaterials,* Vol. II – *Strength and Surface:* Ducheyne, P., Hastings, C. W. (Eds.). Boca Raton, FL: CRC Press, pp. 143–166.
Vardiman, R. G., Kant, R. A. (1982), *J. Appl. Phys. 53,* 690–694.
Vogt, R. G., Froes, F. H., Eylon, D., Levin, L. (1984), in: *Titanium Net Shape Technologies:* Froes, F. H., Eylon, D. (Eds.). Warrendale, PA: The Metallurgical Society of AIME, pp. 145–153.
Wagner, L., Lutjering, G. (1989), in: *Titanium Science and Technology:* Lacombe, P., Tricot, R., Beranger, G. (Eds.). Paris: Les Editions de Physique, pp. 345–350.
Walter, A., Lang, W. (1986), in: *Biomedical Materials – Mater. Res. Soc. Symp. Proc.* Vol. 55: Williams, J. M., Nichols, M. F., Zingg, W. (Eds.). Materials Research Society: Pittyburgh, PA, pp. 181–190.
Walter, A., Plitz, W. (1984), in: *Biomaterials and Biomechanics 1983:* Ducheyne, P., Vander Perre, G., Aubert, A. E. (Eds.). Amsterdam: Elsevier, pp. 55–60.
Wapner, K. L., Morris, D. M., Black, J. (1986), *J. Biomed. Mater. Res. 20,* 219–233.
Weightman, B., Freeman, M. A. R., Revell, P. A., Braden, M., Albrektsson, B. E. J., Carlson, L. V. (1987), *J. Bone Joint Surg. 69B,* 558–564.
Weinstein, A. M., Bingham, D. N., Sauer, B. W., Lunceford, E. M. (1976), *Clin. Orthop. 121,* 67–73.
Welsh, R. P., Pilliar, R. M., Macnab, I. (1971), *J. Bone Joint Surg. 53A,* 963–977.
Willert, H. G., Semlitsch, M. (1977), *J. Biomed. Mater. Res. 11,* 157–164.
Willert, H. G., Mueller, K., Semlitsch, M. (1979), *Arch. Orthop. Traumat. Surg. 94,* 265–292.
Williams, D. F. (1981), in: *Biocompatibility of Clinical Implant Materials,* Vol. I: Williams, D. F. (Ed.). Boca Raton, FL: CRC Press, pp. 9–44.
Williams, D. F., McNamara, A., Turner, R. M. (1987), *J. Mater. Sci. Lett. 6,* 188.
Williams, J. C., Lutjering, G. (1980), in: *Titanium '80 Science and Technology:* Kimura, H., Izumi, O. (Eds.). Warrendale, PA: The Metallurgical Society of AIME, pp. 671–681.
Wixson, R. L., Lautenschlager, E. P., Novak, M. (1985), *Trans. 31st Orthop. Res Soc.* 327.
Wolf, K., Fornes, R. E., Memory, J. D., Gilbert, R. D. (1982), in: *Chemistry and Physics of Carbon,* Vol. 18: Thrower, P. A. (Ed.). New York: Marcel Dekker, pp. 93.
Wolfarth, D., Filiaggi, M., Ducheyne, P. (1990), *J. Appl. Biomat. 1,* 3–12.
Woodman, J. L., Black, J., Jiminez, S. A. (1984), *J. Biomed. Mater. Res. 18,* 99–114.
Wright, T. M., Robinson, R. P. (1982), *J. Mater. Sci. 17,* 2463–2468.
Wright, T. M., Trent, P. S. (1979), *J. Mater. Sci. 14,* 503–505.
Wright, T. M., Conelly, G. M., Rimnac, C. M., Hertzberg, R. W., Burstein, A. H. (1984), in: *Biomaterials and Biomechanics 1983:* Ducheyne, P., Vander Perre, G., Aubert, A. E. (Eds.). Amsterdam:

Elsevier, pp. 67–72.
Wyatt, R.C., Ashbee, K.J.G. (1969), *Fibre Sci. Tech. 2*, 29–40.
Yoder, G.R., Eylon, D. (1979), *Met. Trans. A 10A*, 1808–1810.
Yoder, G.R., Cooley, L.A., Crooker, T.W. (1978), *Met. Trans. A 9A*, 1413–1420.
Yolton, C.F., Eylon, D., Froes, F.H. (1989), in: *Titanium Science and Technology:* Lacombe, P., Tricot, R., Beranger, G. (Eds.): Paris: Les Editions de Physique, pp. 1641–1646.
Yue, S., Pilliar, R.M., Weatherly, G.C. (1984), *J. Biomed. Mater. Res. 18*, 1043–1058.
Yuen, A., Hopkins, S.W., Leverant, G.R., Rau, C.A. (1974), *Met. Trans. 5*, 1833–1842.
Zimmer Technical Publication (1984), Zimmer Inc., Warsaw, IN, U.S.A.
Zweymuller, K.A., Lintner, F.K., Semlitsch, M.F. (1988), *Clin. Orthop. 235*, 195.

一般阅读资料

Ducheyne, P., Hastings, G.W. (Eds.) (1984), *Functional Behavior of Orthopaedic Biomaterials* Vol. I – *Fundamentals;* Vol. II – *Applications*. Boca Raton, FL: CRC Press.
Ducheyne, P., Hastings, G.W. (Eds.) (1984), *Metal and Ceramic Biomaterials* Vol. I – *Structure;* Vol. II – *Strength and Surface*. Boca Raton, FL: CRC Press.
Ducheyne, P., Lemons, J.E. (Eds.) (1987), Bioceramics: *Material Characteristics versus In-Vivo Behavior*. New York: New York Acad. Sci.
Williams, D.F. (Ed.) (1981), *Biocompatibility of Clinical Implant Materials* Vol. I and II. Boca Raton, FL: CRC Press.
Williams, D.F. (Ed.) (1981), *Fundamental Aspects of Biocompatibility*. Boca Raton, FL: CRC Press.
Williams, D.F. (Ed.) (1982), *Biocompatibility of Orthopaedic Implants* Vol. I and II. Boca Raton, FL: CRC Press.
Ratner, B. (Ed.) (1988), *Surface Characterization of Biomaterials*. Amsterdam: Elsevier.

3 心血管系统材料

Charles Baquey

Centre d'Elaboration et d' Expérimentation de Matériaux et Systèmes Implantables, Université de Bordeaux Ⅱ, Bordeaux, France

（卓仁禧 张先正 译）

目 录

3.1 引言 …… 95
3.2 血液相容性:多参数功能 …… 97
3.2.1 一般背景 …… 97
3.2.2 血栓形成-补体系统激活-炎症反应 …… 97
3.3 力学和流变学方面 …… 100
3.3.1 一般背景 …… 100
3.3.2 血液-管壁相互作用参数 …… 101
3.4 表面特性和血液-材料相互作用 …… 101
3.4.1 形态学 …… 101
3.4.2 表面自由能或表面张力 …… 102
3.4.3 电参数 …… 102
3.4.4 血液-材料相互作用情况 …… 103
3.4.5 动力学因素的作用 …… 103
3.5 血液相容性材料的制作策略 …… 104
3.5.1 基本原理 …… 104
3.5.2 生物活性材料 …… 105
3.5.2.1 具有抑制凝血酶性能的材料 …… 105
3.5.2.2 具有血纤维蛋白溶解作用促激活性能的材料 …… 106
3.5.2.3 抑制血小板聚集的材料 …… 106
3.5.2.4 混合性能的材料 …… 106
3.5.2.5 应用概括 …… 106
3.5.3 人工生物材料 …… 107
3.5.4 理想材料的设计 …… 107
3.6 参考文献 …… 109

符号与缩语表

ζ	zeta 电位
λ	德拜长度

ψ_0	测量电位
ADP	腺苷二磷酸
HMWK	高分子量激肽原
IL1	白细胞介素 1
NHE	标准氢电极
PAI-1	纤维蛋白溶酶原激活剂- I
PEUU	聚醚氨脲
PF3	血小板因子 3
PMN	多形核白细胞
SEV	收缩压
tPA	组织纤维蛋白溶酶原激活剂
vWF	von Willebrand 因子

3.1 引 言

心血管疾病是发达国家中的主要疾病。这些疾病的患者通常通过外科手术以避免死亡或严重残疾。

各种类型的损伤，不管是先天的，还是后天的，均与心脏和血管，尤其是动脉有关。因为这些损伤导致了严重的功能性紊乱，所以需要外科手术进行治疗。根据不同的情况，受伤的器官和组织可以被修复或替换。冠状动脉可以用动脉或静脉的自身移植，周围动脉可以用静脉同种移植或动脉异种移植，心脏瓣膜可以用异种移植。然而，除了替代冠状动脉以外，人工替代物或修补物(表 3-1)，得到越来越广泛的使用。本章所讨论的人工装置主要涉及人体外源材料(表 3-2)。这些材料必须符合某些要求。最重要的是，它们必须具有一系列性能，即为通常所说的"血液相容性"。这些性能使它们在保持与流动的血液接触时不产生任何不良反应，不释放任何可滤出的成分，不发生任何变化。这种性能同样须为血管内膜修补物所具有，这些修补物置于器官狭窄症患者的血管腔内以恢复正常的管腔径。

在肾缺陷、自体免疫系统疾病或在开胸手术中的心肺分流，必须对患者的血液进行周期性或持续性处理。这可由装有泵和合适的活性组分(人工肾、特殊过滤器、充氧器)等组成的体外循环系统实现。

表 3-1 全球生物材料装置年消费量[a]

年份	装置或修补术	耗费美元
1987	血管修补用编织聚酯	200～220 000
	无编织修补	70 000
1985	心脏瓣膜	100～120 000[b]
1987	人工肾	15 000 000
1987	体外循环器	350 000
1987	充氧	350 000

a：1983 年全球市场为 1050 万美元；b：从全球市场 1.5 亿美元中估计。

由于这种循环系统或调节器的材料在特定时间段与血液接触，因此，它们必须具有尽可能好的血液相容性。这点同样适用于制造血管人口部位的材料。无论它们的植入是用于周期性体外透析，还是重复灌注的目的。而这些部位许多都与血管修补物制成的动静脉分路匹配(图 3-1)。它们可能有一段管

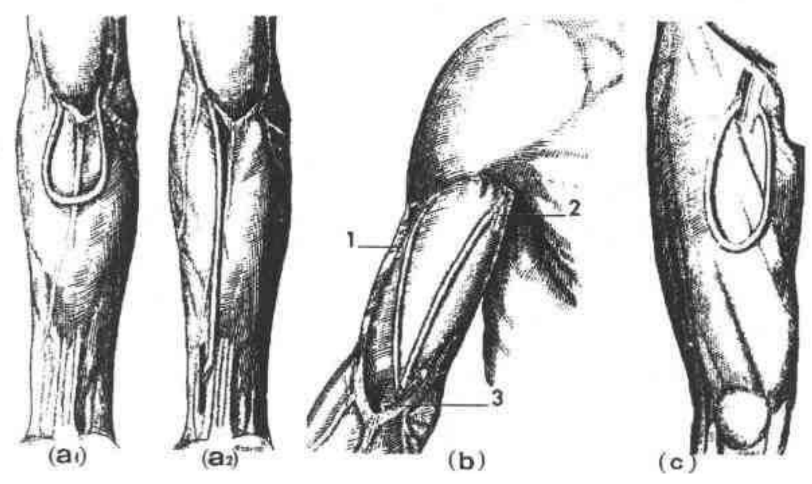
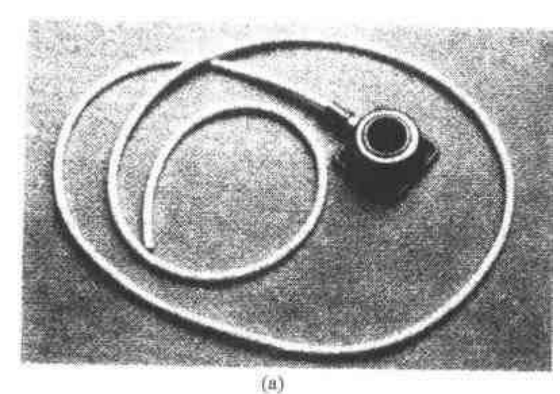
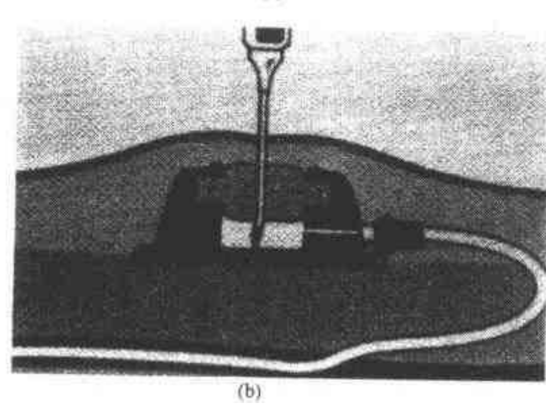


图 3-1 建立慢性肾衰竭患者隐静脉自体移植的动-静脉分路的各种技术，这些分路使患者的血液循环和人工肾相连：(a_1，a_2)前臂；(b) 臂；(c) 大腿。
1. 头部静脉； 2. 腋下静脉； 3. 臂动脉



(a)



(b)

图 3-2　可植入血管入口室

(a) 一般形状；(b) 原位装置的横截面

状结构露出皮肤，通过它可塞入合适的导管，以连接体外装置与患者的循环系统。有时，这种连接是直接采用宽管针刺穿皮肤和下面的组织直达动静脉分路来实现的。另有一些入口部位看起来像真正的输注室，装配有中隔。它们被完全埋入皮下，一根导管从这种输注室中伸出来直达右心房或腔静脉(图 3-2)，并且穿经过皮肤和中隔与外部装置相连接。

· p. 114 ·

其它用于治疗目的的装置也必须由生物相容性材料制成，例如起搏器外壳，由起搏器内至心肌的导线管鞘，和重点监护病房中使用的导管以及用于管腔内血管成形术装置的导管。

出于诊断目的，进一步的检查可能需要在血管内插入各种装置(纤维镜，压力传感器，放射性药物输注的导管或其它的造影剂)，它们也必须满足血液相容性的标准。

这一简要的概述提出对于各种各样外科或医疗情况下与心血管系统或血管外血液接触所使用的不同材料(见表 3-2)的一种概念。为了达到与生物系统相互作用的目的，这些材料必须具有生物材料的一般性能(见第 1 章)。血液相容性对于这些与血液相接触的材料来说是最重要的。

· p. 115 ·

很难有某一特定材料可用以满足这套完美的性能。而且也不能单独依赖于某一特定材料自身的内在特性，血液相容性是一个多参数的现象，并且还要对各种来龙去脉加以考虑(植入部位，体外接触、耐久性、局部血液动力学以及所涉及材料制成的装置或修补物的预期功能等)，控制性能的因素并非一定相同。

表 3-2　用于心血管系统的材料及其主要用途

材　料	用　途	医用或外科
编织聚纶	管状导管	动脉修补
膨胀聚四氟乙烯	管状导管	动脉修补
硅弹体(PDMS)	管材	ECC[a]活性部分 导管
聚氨酯	管材 涂层 静电成形管状导管 带微孔壁的导管 模塑	导管 起搏器导线 小管径动脉修补 人工心脏或 LVAD[b]
塑化 PVC	管材	ECC 导管
碳	均质涂层 (ULTI)[c] CVD 和 PVD[d] 涂层	瓣膜片 动脉修补 血管入口 腔静脉过滤器 内修补
乳胶	可充气球装配动脉内导管	血管成形术
再生纤维素	半渗透膜	血液透析
聚丙烯腈	中空纤维	
聚砜		
醋酸纤维素		

a：体外循环；b：左心室加速装置；c：超低温均质涂层；d：化学/物理蒸气沉积。

3.2 血液相容性：多参数功能

3.2.1 一般背景

血液相容性是指构成材料的生物相容性的一系列性能。对于生物相容性，必须考虑以下几个一般要求：

- 一不管生物介质极活泼的本质不会沥滤出具有直接或间接毒性的产物；

-- 一在医疗装置使用时生物材料不产生磨损性微粒；

-- 为了保证不产生有毒产物，对生物介质是化学惰性的，且材料始终保持其结构特性。

• p.116 •

显然，这种惰性，对于那些希望在体内降解的材料而言，是不能要求的。然而降解产物必须无毒。

一仅有轻微的急性炎症反应但无慢性炎症反应，以达到植入周围组织优良的治愈效果。

血液相容性材料与流动血液接触时，其特征表现在它们不会引起凝血现象。凝血现象会使病人处于血管闭塞的危险或引起血栓栓塞。它们也不会引起任何溶血作用或激发补体系统。显然，这些特性取决于材料的表面特征（形态学、物理学、化学）。但它们的表现与外部条件紧密相关，诸如植入部位、持续时间、血液接触环境、局位血液动力学以及假体或医疗装置涉及材料的预期功能。因而同一种材料用于血管移植时，当用于大血管的移植和用来替换部分腹部主动脉，可表现出血液相容性，即不凝血。但当用于血管的直径在6mm以下和用于股腘动脉的替换时，它却表现出血液不相容性。

血液组分（见表3-3和图3-3）和那些与天然动脉内皮不相同的表面间的几种相互作用途径可能会导致血栓形成现象。而且，这些途径于几个阶段相互交叉也可能引起协同作用。所有这些都会触发凝血酶的生成，它加速了血纤维蛋白原的分裂，进而产生血纤维蛋白单体，它在XⅢa因子催化帮助下会聚集成不溶性血纤维蛋白。然后，不溶性血纤维蛋白与血小板一起形成了血栓。

表3-3 主要的凝血因子

因子[a]	通用名称
I	纤维蛋白原
II	凝血酶原
III	组织凝血激酶
IV	钙
V	凝血第V因子
VII	凝血第VII因子
VIII	抗嗜血因子A
IX	抗嗜血因子B
X	苏阿特因子
XI	血浆凝血激酶先质
XII	哈格曼因子
XIII	纤维蛋白稳定因子
3	血小板磷脂凝固活性
4	血小板抗肝素活性

a：激活形式用带有脚注(a)的同一罗马数字表示，例如：凝血酶用Ⅱa表示。

3.2.2 血栓形成-补体系统激活-炎症反应

最直接的引发血液或血浆凝固的途径是内在途径，始于激活被称为接触相蛋白的蛋白质。在这些表面（即有别于自然动脉内皮）存在下，XⅠ因子（Hageman因子，血凝起动因子）生成XⅡa因子（激活的XⅡ因子）、

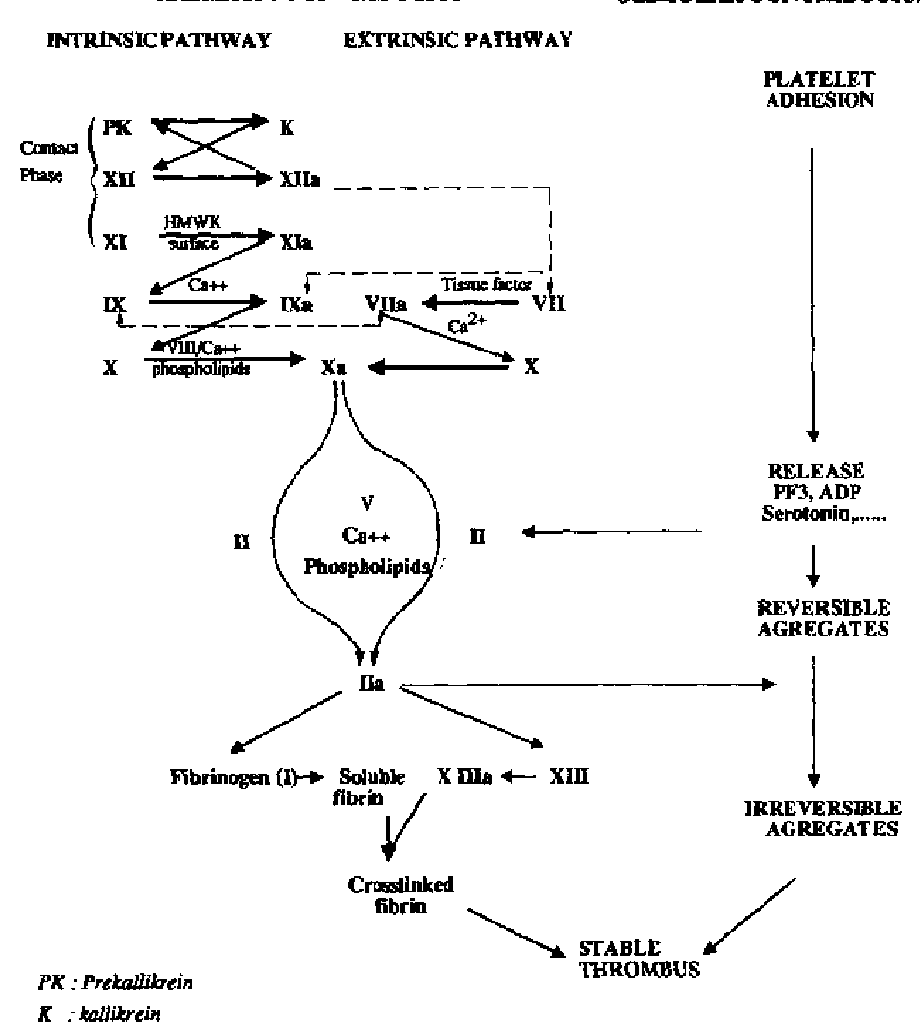


图 3-3 两种血液凝固途径

一种蛋白水解酶，它能促进前激肽释放酶生成激肽释放酶。在高分子量激肽原(HMWK)存在时，激肽释放酶帮助合成了 XⅡa 因子。因此 XⅠa 因子的产生是一个自我增强过程。图 3-3 概括的阶式反应，在几本书中已有详细的讨论(Caen，1987；Wintrobe，1990)。生成的凝血酶原酶混合物(Xa 因子，磷脂，V 因子)使得循环的凝血酶原转化为活性的凝血酶(Ⅱa 因子)。

• p. 117 •

凝血酶可能会引发一系列自我增强过程，并且有助于激活几种体液因子，例如 V 因子和Ⅷ因子，后者在Ⅸa 因子激活 X 因子的过程中起协同作用，它同样有助于激活血小板，导致血小板因子 3(PF3)的释放。

另一途径始于由于促聚集因子和促血栓形成因子(ADP，PF4，血栓烷 A2，见表 3-4)的释放而出现的血小板的粘连和聚集。这些情况可能与产生凝血酶的接触相蛋白的激活同时发生。

• p. 118 •

第三个途径可用激活补体系统的替代途径来说明(图 3-4)(Roitt 等，1985)。替代的

C3 转化酶是由 C3 组分直接生成已得到广泛认同。事实上，这种组分只有很小一部分需要分裂以提供循环的 C3b 碎片。后者可以共价键与几种表面(图 3-5)连结。这是形成含蛋白质 B 复合物的起点。

表 3-4　血小板细胞内含有的主要物质

密集粒子	α-粒(嗜酸性粒)	Lysosomes
血清素	特殊蛋白	酸水解酶
ADP	血小板因子 4	Catepsin D. E.
ATP	血栓球蛋白	
钙	血小板有丝分裂因子	
	血浆中所含蛋白：	
	纤维蛋白原	
	[冯]维勒班德因子	
	白蛋白因子 V	
	Thrombospondin	

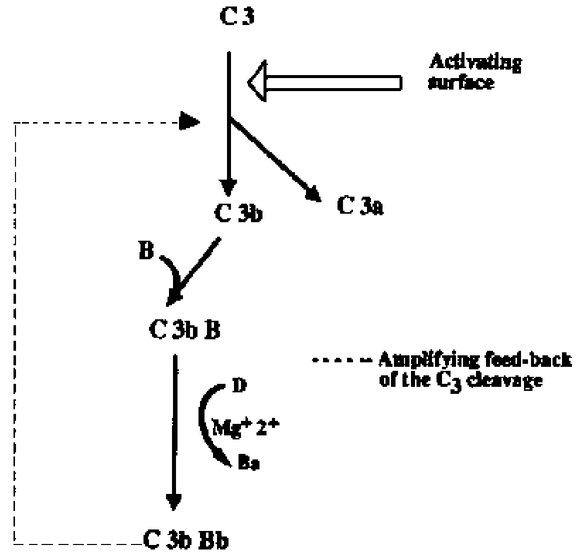


图 3-4　替代的补体激活途径

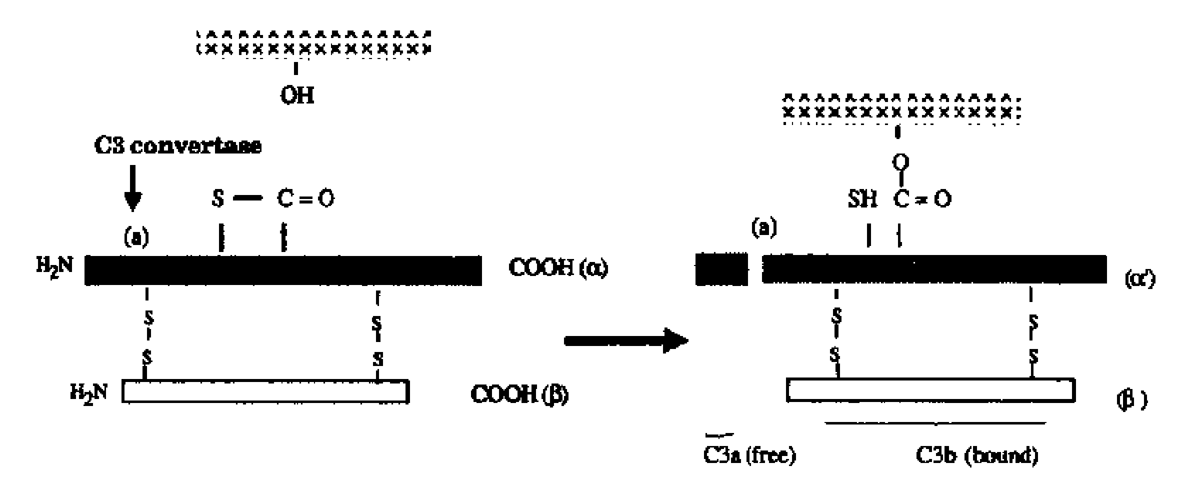


图 3-5　补体系统：将 C3b 碎片束缚于羟基化的表面。C3 组分的 α 链在(a)中通过转酯基作用机制被 C3 转化酶分裂，产生自由的 C3a 碎片和束缚于表面的 C3b 碎片

在这一阶段，连结的蛋白质 B 可以被一种丝氨酸酯酶剪切开，从而得到替代的 C3 转化酶 C3b、Bb 和释放出碎片 Ba。经血清灭菌蛋白稳定的 C3b，Bb 复合物可以分裂出越来越多的 C3，主要的结果是一方面释放过敏毒性碎片 C3a，另一方面生成替代的 C5 转化酶。在非激活性表面的情况下，连结的 C3b 是与蛋白质 H 而不是与蛋白质 B 结合，防止 C3 转化酶的产生。C5 转化酶促使 C5 组分的分裂，它释放出过敏毒素 C5a。而 C5b 碎片可能与 C6 和 C7 组分生成一种三元复合物，这种复合物能够穿过细胞膜的双类脂层。这种插入是整个细胞溶解复合物详细反应过程的第一步，该复合物由 C8 组分和 C9 组分的一些分子组成，加入到先前存在的三元复合物中。这里，需要再说明一下的是 C5 至 C9 组分都可以附着于血小板上，并加大引发凝血酶的血小板的释放和聚集。

· p. 119 ·

血纤维蛋白降解产物以及血纤维蛋白肽，它是由凝血酶作用于纤维蛋白原而产生的，对多形核白细胞(PMN)有趋化性。而过敏毒素C3a和C5a对PMN和单核白细胞都有趋化性。这些细胞将被吸引到激活的补体系统部位或血栓形成现象或纤维蛋白溶解作用发生的地方。它们会在其膜上表达出一种称为Mol的粘连蛋白，这种蛋白质可增强其对内皮细胞的聚集和粘连。Mol抗原由被称为CR3的接受器构成的两条高分子链中的一条支撑。存在于PMN或单核白细胞的细胞膜上，这种接受器能专一性地辨认出C3组分中的C3bi碎片。这种碎片来源于蛋白质I的C3b分裂碎片。此时，C3b连于一个无激活的表面上。

这些白细胞还表现出对C3b碎片的专一接收器(CR1)，这种C3b碎片参与C3转化酶的形成和刚才谈到的增强现象。这种接受器也调节白细胞与连结有C3b表面的粘连。粘连之后就是细胞的脱粒和许多对血管壁具有活性的物质(胶原酶、弹性蛋白酶、糖苷酶等)的释放。一旦它们附着表面，单核白细胞就会受到刺激通过外在途径合成一种包含Ⅶ因子(图3-3)的促凝血因子。因为它们分泌血纤维蛋白溶酶原激活因子能刺激纤维蛋白溶解作用。单核白细胞也可分泌白细胞介素(IL1)，它可引起内皮细胞分泌与组织有关的促凝血因子。后者在凝血酶存在时，自身能分泌IL1。

内皮细胞和单核白细胞也可分泌血小板激活因子，它在细胞受到ADP、组胺和舒缓激肽的刺激时，能提高和增强炎症反应。

不管这种现象是由于Ⅻa因子的作用，还是由于那些血纤维蛋白溶酶原激活因子的作用，都产生了血纤维蛋白溶酶，这种酶能分裂C3组分。

由于各种激活物质的作用，内皮细胞可以作为促凝血剂，这完全不符合其生理行为，它们可以使其表面的凝血调节素失去作用。凝血调节素是一种凝血酶的自然清除剂，也是能够中和ADP的酶。ADP是一种激活剂，同时也是血小板凝聚的促进剂。

• p.120 •

3.3 力学和流变学方面

3.3.1 一般背景

血液的粘性是水的4倍，是一种非牛顿流体，它在具有柔软和伸长性管壁的血管网络中循环流动。血液是非均相液体，其间的细胞悬浮物在流体的总容量中占有显著的份额(血细胞比容)(近45%)。以流体力学的观点来看，血流是独特的。心肌周期性的收缩，增大了心室内的压力，伴随着同步的瓣膜开启(心脏左侧的是主动脉瓣，右侧是乙状瓣)，动脉瓣开启释放出一定数量的血液进入到体循环中：收缩压(SEV)。特殊的瓣膜(心脏左侧的二尖瓣；心脏右侧的三尖瓣)可防止心室收缩时或收缩期血液倒流回心房。在心脏收缩阶段末期，心房被重新充满血液。当其内部压力超过心室压力时，心房-心室瓣膜开启，以使血液重新充满心室。对于一个卧床的病人来说，心搏周期1s左右。这样一来，每秒80ml血液(SEV)从左心室挤压到主动脉，产生一个压力波沿着动脉树中进行传递。但仅有1/3的血液立即进入到整个循环中，剩下的2/3贮存在主动脉的起始部分中。主动脉有弹性的管壁在受到收缩压时可以发生延伸。当内部的动脉压力下降时，管壁张力使以前贮留的血液以与传递的压力制约的流量流到动脉部分中。

这样，对器官和组织的氧气和其它养分的正确供应需要血压波沿着动脉树进行有效传递。这种传递不仅依赖于系统中不同类型动脉的力学阻碍，还依赖于独特形态，如狭窄或分枝以及改变了力学性能的区域，如动脉粥样化斑。每当压力波遇到独特形态或面对阻碍的变化，它的一部分可能被反弹，损耗了血液流动的部分能量和减弱滋养器官和组织的功效。

血流速率曲线不能由 Poiseuille 规则决定，主要基于以下两个理由：

首先，血液流动是局部脉动的；其次，它可能是湍动的，而 Poiseuille 规则仅适用于层流。

这些速率曲线非常重要，因为它们决定了管壁剪切速率，而它是细胞在与管壁或心腔接触时受到压力的主要参数。

管壁剪切速率随流速增加而升高。当流速在最大和最小值之间摆动时，管壁剪切速率也以同样的规律变化，这对细胞来说是危险的。

• p. 121 •

3.3.2 血液-管壁相互作用参数

我们必须将血液组分和血流相遇表面的相互作用与因异常剪切速率引发的局部切应力所激活的血流内组分之间的相互作用区分开（血液内的相互作用与管壁对血流的作用间接相关）。局部剪切速率直接与血流条件有关，后者由导管的几何和力学性能、逆流压力波的特性以及液体的粘性决定。

在考虑血液组分达到管壁时发生的首要反应时，我们必须认识到存在有扩散传送和对流传送的竞争：前者试图提高某种特定组分在其被消耗处的浓度，后者通常对料想会与管壁上的特殊部位发生反应的组分和有关反应生成的产物有稀释作用。然而，这种稀释作用可通过异常的血流状况加以避免。这些异常状况是由于导管设计不好或由于循环树的病理性变异引起的。这些情况导致出现使血液回转不好的空间。由于在这些空间出现涡流和旋涡，则会对潜在的血细胞激活过程变得很有利，有关的血栓产物会在这些空间集中而且很难清除，作为对这种不良血流状况的展示（Cassot 等，1900）。关于心脏瓣膜力学性能对心室内局部速率分布的研究数据可加以说明。作者清楚地指出，在特定瓣膜类型时，存在有重复循环区域。

显然，血液-管壁界面处的反应和血流内的反应一样，只有在热力学允许的条件下才能发生。在竞争过程中，任何特殊反应的发生均依赖于它的速率常数。

3.4 表面特性和血液-材料相互作用

3.4.1 形态学

材料可能是致密的，也可能是多孔的。对于致密材料而言，希望有平滑的表面，这样会使血液细胞在血流与表面接触时减少因其粗糙或独特形态而受到损伤。机械原因引起的细胞损伤的机会显然决定于这些不规则形态的大小和局部血流条件（切应力，管径，旋涡等）。Wurzinger 和 Schmid-Schonbein（1989）指出：粘附于 PVC 表面的血小板在峰或谷（平均高度或深度约为 9μm）表面的数目是光滑表面的数目的 3 倍。

多孔性材料可以有封闭的孔洞，这会降低其密度，而且当将其用于某些类型的血管移植时，为优化其机械性能而加以改变。对于这类材料，表面形态也同样必须满足致密材料所必须满足的那些要求。

· p. 122 ·

具有开口孔洞的材料一般不直接与血液作长时间的接触。这种材料中一个广为流传的例子是基于针织或编织的聚对苯二甲酸乙二醇酯的血管移植物。这些移植物可以浸入血液中而使后者进入纤维网络发生凝固，所产生的基质作为提供给流动血液的新衬。

3.4.2 表面自由能或表面张力

表面张力，或表面自由能，是表示材料表面残余结合能力的一个参数，即原子或构成这些有关材料边界表面的一组原子的结合能力。这种结合能力可能是均匀的，例如未氧化金属。但大多数情况下，它是分别与存在于这个表面的各种原子或原子团相联系的几种组分的产物。在这个表面上包括：离子部位、疏水部位、极性部位、氢原子给体或受体。因而，大多数材料的表面都像是镶嵌状结构，潜在的相互作用部位和表面微观结构的本质决定材料与生物介质，尤其是血液的相互作用现象。

3.4.3 电参数

血液细胞和血管壁带负电荷，相应等电点位于 pH4.8～5 之间。Sawyer 和 Srinivasan (1972)测量了内皮层和血液之间的电压差。带有负电荷的表面在电解质溶液存在的情况下产生了一个与记录电位值 ψ_0(图 3-6a)有关系的双电层。随着与管壁的距离增加，电位值 ψ_0 遵循 Stern 理论线性下降至相当于 $\psi_0/2.3$ 的大小。与管壁对应的距离(λ)被称作德拜长度。当距离大于 λ 时，电位以指数规律下降至 0，这个衰降电位用所谓的 ζ 电位(图 3-6b)表征。与管壁的距离，对应于 ζ，限定了剪切平面并依赖于血流条件。对于一定的电解质溶液(即血液中离子的浓度和性质是已知的)，ζ 随血流速率线性上升(Hench 和 Ethridge，1975)。

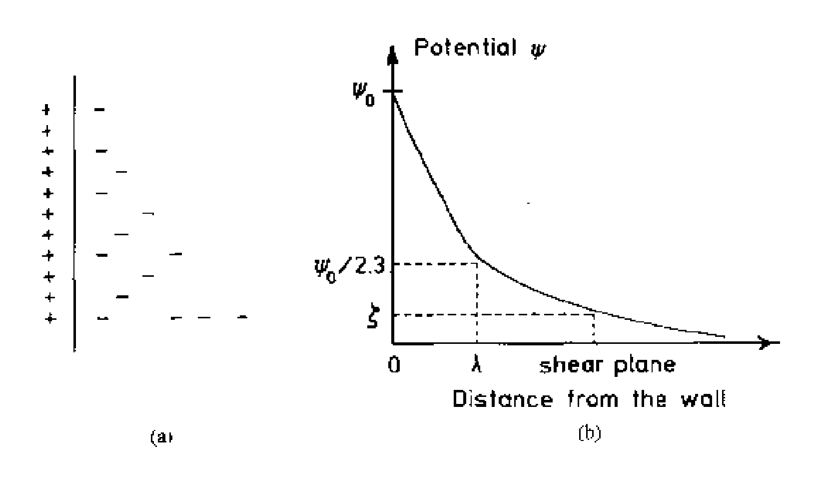


图 3-6 (a) 固体表面带正电荷的双电层与电解质溶液相接触；(b) 与表面距离逐渐增加及液相以一定流速流动的条件下测量的电位变化。ζ 电位可由流态势计算得出，后者可根据 Thubikar 等(1980)描述的方法测量

· p. 123 ·

因为血管壁带负电，它排斥带负电的血小板，有助于防止形成血栓现象。从实验来看，Sawyer 等(1973)证实带有正电荷的表面(>200mV/NHE)惯常地产生血栓形成现象，而带负电位的表面(<0mV/NHE)则从未发生血栓形成现象。

然而，表面电位并不是不形成血栓的唯一衡量标准。就血浆蛋白吸附而言，电荷部位在表面上的分布起着重要作用。在它们的吸附下，尽管这些生物分子在血流中带有负电荷，仍可能触发一连串凝血。

3.4.4 血液-材料相互作用情况

我们将仅考虑血流条件对可能发生的引发现象没有影响的情况。首先，根据它们的表面张力，材料显示出对水的亲和性，相当于材料的可湿性。极性材料和带有离子部位的材料，不论其性能是固有的还是通过离子吸附现象由接触介质带来的，显然都具有最强的可湿性。疏水物质不与水作用，但可促使其分子之间的组合，如同油或石蜡。水对系统熵的贡献也因此下降。

第一步可能在一方面与溶液中自由离子发生相互作用的同时(也可能随后发生)，由于上述理由在材料表面的离子部位发生作用，另一方面是与细小的溶质发生作用。显然，离子和细小溶质引起了界面区域内水组合的局部变化。

第二步涉及蛋白质和吸附在血液-材料界面的其它生物大分子。这些吸附现象受控于前一步材料的种类和表面形态所决定的有效连结部位的本质和分布。当生物大分子自由存在于溶液中时，它们以连结部位的表面分布为特征。如果这种分布和材料表面的暴露部位很合适时，大分子可能不发生构象变化就进行吸附。在能得到的大分子中，那些最符合这个条件的具有最大的吸附可能性。但是，如果从热力学看有利，吸附也可能与构象变化一同发生(Hoffman，1974)。还有，这种吸附现象可以给大分子一个被激活的机会，即酶原将产生活性酶。按照这一方式，所谓的凝血接触期就开始了。

第三步也是最后一步包括血液细胞和较特殊的血小板和多形核白细胞，也称为中性白细胞。根据前几步已发生各种反应后的材料表面状态，细胞可以粘附在材料上，也可以不粘附在材料上。对于血小板粘连，可能是其激活和聚集的开始，因为血小板激活牵涉到细胞质颗粒释放对形成血栓和血小板聚集具有激发促进作用的物质。就蛋白质吸附而言，细胞粘连不仅仅是物理和化学现象，而且隐含涉及细胞膜糖蛋白的生化机制。

· p. 124 ·

C5 和 C9 补体组分可以连结于血小板上，并促进凝血酶引起的血小板的释放和聚集。应注意到血小板激活也可通过与空气接触引发。这种情况不会在植入条件下出现，但可能在体外循环阶段出现。同样，中性白细胞的粘连是由于过敏毒素 C5a 会对中性白细胞膜表现出的粘性产生影响，从而提高其粘性所引起的。C5a 是补体激活过程(参见 3.2.2 节)产生的，这个过程可能发生在血浆蛋白-材料相互作用阶段里。

3.4.5 动力学因素的作用

就血液-材料相互作用而言，表面的物理和化学性质起着很重要的作用。然而，所观察到的过程既依赖于材料表面附近的局部血流模式，又依赖于这些表面的性质。

已经证明血液与某已给定表面一接触就会发生血浆蛋白吸附，显然受局部切应力的

影响(Lee 和 Kim,1971)。

正如 Leonard(1982)所讨论的,在交界层(即血管中的主流与管壁之间的层面)激活的凝结蛋白质的浓度受到流动因素的强烈影响,净浓度由产生激活凝结因子的生化反应和用于减缓未激活和激活的凝结蛋白质浓度的对流 扩散因子共同决定的。并且,高浓度激活凝结蛋白的存在可能有利于血小板和白细胞的激活。这两种血液细胞可以通过碰撞过程进行激活,而湍急的血流或特殊的条件,如涡流所产生的状态有利于这个碰撞过程。

血小板和纤维蛋白的沉淀受血浆和细胞因素、血管壁的特性和血流情况强烈影响,如 Baumgartner(1973)所用的外翻脱内皮兔主动脉模型实验所示。

血小板附着于内皮下膜主要由控制血小板以低的剪切速率($800s^{-1}$)输送至内皮下膜的物理因素决定。另外,人们发现血小板的沉积极大依赖于红细胞的浓度。这一现象部分是由于红细胞通过提高血小板的径向运动,增强其扩散性能。其扩散系数较之在富含血小板的血浆中以理论方法预测和实验测得的数据要大几个数量级。

Weiss 等(1986)指出血小板在剪切速率 $50s^{-1}$时沉积最少,而在同样的剪切速率下,纤维蛋白在内皮下膜上从非抗凝结血液中沉积却是最大。在低剪切速率($250s^{-1}$)时,纤维蛋白的沉积与血小板的密度和完整性无关。在较高的剪切速率($650s^{-1}$)时,血小板应能持有其所有生理特性并促使纤维蛋白沉积。在更高剪切速率($2600s^{-1}$)时,尽管血小板的沉积在增多,纤维蛋白沉积却下降。

稍后会提到理想的血液接触表面必须是内皮细胞能粘连其上,且能正常生长以创建具有该组织生理功能的完整的内皮。但是这样的生理功能的正确表现要求有正常的血流条件。血栓形成与被扰动的血流区域之间的关联表明切应力可以改变内皮细胞衍生物的产生,并且直接影响内皮细胞的功能。

· p. 125 ·

在置于动脉水平的切应力条件下,培养的内皮细胞分泌组织纤维蛋白溶酶原激活剂(tPA)在 1h 内会上升(Diamond,1989),而相同的细胞对有关抑制剂(PAI-1 或纤维蛋白溶酶原抑制剂-1)的分泌在生理范围内不受切应力的影响。

内皮细胞能产生调节血管壁渗透压的血管活性物质。相应地,切应力可以通过影响内皮细胞的分泌活性来间接影响这种壁的参数。

前列环素,一种有效的血小板聚集抑制剂,通过内皮细胞从花生四烯酸的代谢中得来,而切应力可提高其产率(Frangos 等,1985)。可以认为这种作用是因为血浆膜渗透性的紊乱改变了细胞质中 Ca^{2+} 的含量,并且导致磷脂酶 C 的活性(通过避开受体要求)升高。这有助于提高花生四烯酸代谢物的产量。

切应力也可以影响 vWF(von Willebrand Factor)的结构和人体内皮细胞对它的分泌,在切应力引发的血小板聚集过程中涉及纤维蛋白原和纤连蛋白的多聚形式。另外,切应力可能在血小板聚集机制中起作用,也可能是很容易地通过增加已有的 ADP 量,后者也可能是由于血小板的增溶或其颗粒含量更多的释放而引起的。

3.5 血液相容性材料的制作策略

3.5.1 基本原理

由于血栓形成可能是通过一些交联的途径,因此,研究人员试图制备与血液接触时不

产生凝血酶合成材料的努力均遭失败，不管凝血酶是在凝集的内在途径的接触相的激活中产生，还是从包括血小板和/或白细胞以及凝集的外在途径的更间接机制中产生。我们已经解释了白细胞怎样通过随补体系统的激活来提高其粘连性以促进血栓形成，即脱粒过程及其与内皮细胞之间的相互作用随后变成促凝血作用物。因此，人们对于制备表面具有抑制凝血酶，抗血小板或纤维蛋白溶酶原特征的材料有相当兴趣。有些材料可能兼备这些不同的特性。由于它们的生物特性，这些材料都可以命名为生物活性材料。

材料被用于制造血管的替代物时，人们提出了更多的改进方案，包括能模仿天然血管壁的材料以至赋予能控制血栓形成的能力等。由于这种能力归于医健康内皮细胞的存在，通过内皮细胞在体内内表面移植以建立新内皮的动脉修复是一个有吸引力的思路。由于血液在与外源材料第一次接触后，血栓的形成现象比较普遍。因此，有人建议用人体内皮细胞培养物在体外对其表面涂覆成一个内皮层。这种策略是与人工生物器官或人工杂交器官的概念相一致的。

· p.126 ·

3.5.2 生物活性材料

3.5.2.1 具有抑制凝血酶性能的材料

肝素化材料

这种材料的活性来源于已知的肝素，能与抗凝血酶Ⅲ（一种天然产生的血浆中抗丝氨酸蛋白酶）结合的能力和通过后者显著提高抑制凝血酶的动力学。根据与肝素活性表现的不同模式相应的不同技术可将肝素附着在与血液接触的材料上。因此，可以划分出两类主要的材料：可以释放肝素的材料和不可逆连结肝素的材料。

对于第一类材料，肝素能够与高分子混和物相混合，随后挤压成型，例如导管（Eloy等，1986）。肝素也可与基于聚乙烯醇的水凝胶（Goosen 和 Sefton，1983）混合用于涂覆导管内表面。终混料成分和基质的物理性质是控制肝素释放动力学的参数。考虑到肝素的多阴离子特性，它也可通过离子吸引连附于阳离子合适分布的表面。这些原理起初被 Gott 等（1964）应用，同时也得到别的许多人应用，虽然他们提出的许多方法之间存在微小的差别。对于成品材料，肝素的活性主要来源于因离子键的相对不稳定而释放的肝素。

对于第二类肝素化材料，肝素与高分子主链共价连结，许多连结方法都既利用了肝素含有的反应性羟基（Merrill 和 Wong，1969；Hoffman 等，1972；Larsson 等，1977；Ito 等，1988），又利用了有关材料上存在的相同或不相同的反应性基团。不论使用何种偶联剂，葡糖胺聚糖分子通过统计意义上大于 1 的共价键与材料相连，其结果是肝素分子构象活动性的自由度及其催化活性严重下降。其它一些方法（Larm 等，1983；Labarre 等，1979；Baquey 等，1981）则避开这一缺陷，他们用非常有限数目的键来连结肝素分子。

类肝素材料

这个概念最初由 Fougnot 等（1979）提出并发展，它依赖随后被证实的假设（Sinay 等，1984）。根据这个假设，在肝素的高分子组成中，只有少数结构单元发挥肝素大分子对抗凝血酶Ⅲ的亲和性以及导致提高对凝血酶的抑制作用是必要的。从这一点来说，由葡糖胺单元含有的—NH—SO_3^- 基团起着显著作用。因此，Fougnot 等（1979）提出通过对各种材料

表面的化学修饰来提高其血液相容性，包括引入磺酸酯（盐）基团和磺酰胺，即-SO_2—NH—CH_2--R，R为氨基酸残基。R的最佳选择和最优化密度以及磺酰胺和磺酸酯（盐）基团的平衡可以使材料对抗凝血酶Ⅲ具有很强的亲和性，从而得到合适的类肝素催化活性。

· p. 127 ·

展望未来的策略

由于肝素对抗凝血酶Ⅲ的亲和性与葡糖胺聚糖大分子中存在的特殊的五糖单元相关，因而有人尝试将这种五糖或含有这种五糖的肝素碎片与材料相连接（Hennink 等，1986）。鉴于这种类肝素制剂的现行价格，将其作为常用的修补物可能还需较长时间。

一个可供选择的方案涉及到水蛭素的使用，一种从水蛭（医用水蛭）体内发现的肽类抗凝血剂。水蛭素可以直接抑制凝血酶的蛋白酶活性，现在可以通过生物技术大规模制备。承载水蛭素的材料具有经济上可行性，但是我们必须把注意力放在肽的免疫原潜力上。

3.5.2.2　具有血纤维蛋白溶解作用促激活性能的材料

血纤维蛋白溶解作用，即血纤维蛋白的溶解，是由血纤维蛋白溶酶控制。它在循环流动的血流中以不活泼的酶原-血纤维蛋白溶酶原-存在，血纤维蛋白溶酶原的激活可以由内皮细胞分泌的组织相关因子（tPA）或者其它激活剂，如肾分泌的尿激酶进行介导。因此，有作者建议将这些激活剂连结于与血液接触的材料以赋予材料具有对凝血酶的血纤维蛋白溶解作用具有促进作用的能力（Kusserow 等，1973）。然而这些激活剂的功能机制-如tPA必须粘附于血纤维蛋白网络上-可能与其外表面不相容。

3.5.2.3　抑制血小板聚集的材料

这种材料是以某些前列腺素衍生物的抗血小板活性为基础的。由于前列环素（PGI2）通常极不稳定，不能使用。因此，其它稳定的衍生物可与高分子材料相连，它们可从高分子材料中逐渐释放出来（McRea 等，1981；Lin 等，1985）。这些衍生物也可以通过足够长的大分子偶联链固定化，为药理剂提供尽可能大的自由度，以发挥其活性（Ebert 等，1982）。

3.5.2.4　混合性能的材料

这里考虑的是能将以上提到的材料的几个性能特点合并起来的材料，因此，有同时连附肝素-前列腺素二元复合物的材料（Jacobs 等，1989），也有连结尿激酶-抗凝血酶Ⅲ-甲基-DOPA* -前列腺素E1四元复合物的材料（Chandy 和 Sharma，1989）。

· p. 128 ·

3.5.2.5　应用概括

总的说来，以上列举的改进血液相容性的各种方法，无论是从化学反应上还是从实际应用上考虑，不能直接应用于血管外科手术通常使用的材料。如针织的聚酯纤维材料，在

* 甲基DOPA或甲基多巴胺是一种抗高血压剂。

它们与抗凝血剂连接之前或连接过程中，都必须赋予不渗透性。这可通过将其埋入柔顺的合成基质中或埋入基于蛋白质的基质中，包括如白蛋白(Domuradc 等，1978)或胶原蛋白(Schmidt 等，1985)来进行操作。这也可用于制备人工生物材料，这将在下一部分讨论。

3.5.3 人工生物材料

这些材料可以定义为合成材料和活细胞的结合。这种结合可得到功能单元，它能表现出通常由天然组织和器官所表现的生理功能。解剖学和组织学结构为它们的组成提供了一个模型(Baquey 和 Dupuy，1989)。作为一个例子，也出于改进血管外科手术的目的，人们正在研究由合成材料组分与覆盖着功能性内皮的动脉壁上的蛋白质组分共混制得的人工生物管壁作为血管替代物的可行性。就血栓形成现象而言，后一种表面应起预防作用。不过，这种积极作用是基于内皮细胞在其生理状态下表现出的抗凝血特性，也有可能在内皮被炎症介体或过量的凝血酶激活时，反转为促凝血作用(Sultan，1989)。

因此，血管替代物，根据人工生物的概念，就是基于具有一定特性的内表面。这种特性使之能被从内皮细胞的体外培养得到的功能性内皮所覆盖。“粘连的扩散和这些细胞的生长依赖于表面基质的特性，它控制着从培养介质中吸附蛋白质和粘连细胞的功能，如它们粘连接合的能力”(Poot 等，1989)。从这一点来看，所使用的或建议的用于制造血管修复物的聚合物并不一定合适。为改善这一状况，人们考虑了几种解决方法。这些解决方法中最简单的包括将白蛋白或基于胶原蛋白的基质与初始材料，如已经提到的聚酯纤维进行物理连结。遗憾的是，对于这些材料一直没有稳定的内皮覆盖物的描述。基于蛋白质的基质可被其它已知能促进细胞粘连的蛋白质所富集(Mazzucotelli 等，1989)或者被能促进细胞生长和稳定胞外基质的高分子所富集。

由于内皮化的材料是准备在体内使用，细胞衬料和支持基质的稳定性就必须在适当的实验条件下进行检验。在我们的实验室中，已经观察到植入狗体内针织聚酯动脉修复物上涂覆的非内皮愈合化、基于明胶的基质的相对不稳定性(Bordenare 等，1989)，这就是为何研究涉及类似的基质以共价键连结于聚酯纤维上的化学过程的原因(Jablonski 等，1990)。

• p.129 •

最后，许多更复杂的尝试出现了，它们用平滑肌细胞初期培养的细胞外基质作为内皮层体外生长的基础。这些方法揭示了初始材料可以促进平滑肌细胞的附着和生长(van Aken 等，1986)。荷兰的一个研究小组已对此进行过研究(Wildevuur 等，1987)，他们从老鼠身上得到的结果令人非常振奋。

3.5.4 理想材料的设计

以上的讨论清楚表明，理想材料不应激活补体系统，并且能促进防止血小板粘连的血浆蛋白质的吸附。一些作者，例如 Baier(1972)首先为确定材料在接触血液时的行为，包括蛋白质吸附和所有的激活以及粘连现象在内，与材料表面自由能之间的关系进行了研究。根据 Baier 的假设，具有临界表面张力接近 25ergs • cm^{-2}的表面具有最好的血液相容性。事实上，表面张力是定量转换平均剩余结合量的参数，但与化学或/和物理特性的精细结构无关。对造成这种结合量的部位的本质及其分子水平上的分布，即在决定相互作用本质

的因素的大小比例还不清楚。换言之，可能存在许多临界表面张力接近 25ergs cm^{-2} 的表面，但只有极少数表面的表面化学性质足以符合生物分子的局部化学要求，而生物分子的吸附是血液与有关材料良好的相互作用所要求的。

基于聚氨酯的材料多年来为这些研究提供了许多有用的模型，因为它们的化学性质允许对其结构进行逐渐改变，从而得到相应的性能。例如 Lyman 等(1974)报道了同类产品中有特殊的聚醚片断的聚醚氨脲(PEUU)的特殊行为，这种特殊的 PEUU 对白蛋白表现出的亲和性比对其它血浆蛋白的亲和性更好些；较之于其它正在研究的 PEUU 分子，它对血小板有很低的亲和性。然而，对所采用的不同 PEUU 物理参数的测量值并不存在显著的差异(参见 3.4 节)。

3.6 参考文献

van Aken, W. G. (1986), in: *Proceedings of the Vth International Conference on Polymers in Medicine and Surgery*, Leeuwenhorst (NL), Sept. 10–12, 29/1–29/2.

Baier, R. E. (1972), *Bull. N.Y. Acad. Med. (2) 48*, 257.

Baquey, Ch., Dupuy, B. (1989), in: *BIOMAT 88 Meeting*. Proceedings published in the *Colloques INSERM series 177*, pp. V–VIII.

Baquey, Ch., Beziade, A., Ducassou, D., Blanquet, P. (1981), *ITBM 2, no. 4*, 378.

Baumgartner, H. R. (1973), *Microvasc. Res. 5*, 167.

Bordenave, L., Midy, D., Caix, J., Basse-Cathalinat, B., Constants, H., Baste, J. C., Baquey, Ch. (1989), *Biomaterials (4) 10*, 235.

Caen, J. (1987), *Le Sang et les Vaisseaux*. Paris: Hermann.

Chassot, F., Pelissier, R., Tonietto, G. (1990), in: *Biomechanical transport processes:* Mosora, F., Caro, C. G., Krauze, E., Schmid-Schönbein, H., Baquey, Ch., Pelissier, R. (Eds.). Plenum Press and Nato Scientific Affairs Division (NATO ASI Series Series A Life Sciences), Vol. 193, pp. 105–114.

Chandy, T., Sharma, C. P. (1989), *Artificial Organs 13 (3)*, 229.

Diamond, S. L., Eskin, S. G., McIntire, L. V. (1989), *Science 243 (4897)*, 1483.

Domurado, D., Guidoin, R., Marois, M., Martin, L., Gosselin, C., Awad, J. (1978), *J. Bioeng. 2*, 79.

Ebert, C. D., Lee. E. S., Kim, S. W. (1982), *J. Biomed. Mater. Res. 19*, 629.

Eloy, R., Belleville, J., Baguet, J., Rissoan, M. C., Pusineri, C. (1986), in: *Advances in Biomaterials*, Vol. 6, *Biological and Biomechanical Performance of Biomaterials:* Christel, P., Meunier, A., Lee, A. J. C. (Eds.). Amsterdam: Elsevier, pp. 195–200.

Fougnot, C., Jozefowicz, M., Samama, M., Bara, L. (1979), *Ann. Biomed. Eng. 7*, 429.

Frangos, J. A., McIntire, L. V., Eskin, S. G., Ives, C. L. (1985), *Science 227*, 1477.

Goosen, M., Sefton, M. (1983), *J. Biomed. Mater. Res. 17*, 359.

Gott, V., Whiffen, J., Koepke, D., Daggett, R., Boake, W., Young, W. (1964), *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs X*, 213.

Hench, L. L., Ethridge, E. C. (1975), *Adv. Biomed. Eng. 5*, 35.

Hennink, W. E., Kniomeijer, A. J. K., Engbers, G. H. M., Dost, L., Feijen, J. (1986), in: *Vth International Conference PIMS*, Sept. 10–12, Leeuwenhorst Congress Center (NL): The Plastic and Rubber Institute-London (Eds.). 7.1, pp. 7–11.

Hoffman, A. S. (1974), *J. Biomed. Mater. Res. 3, May*, 77.

Hoffman, A. S., Schmer, G., Harris, C., Kraft, W. G. (1972), *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs XVIII*, 10.

Ito, Y., Imanishi, Y., Sisido, M. (1988), *Biomaterials 9, May*, 235.

Jablonski, M. Y., Darnis, Th., Bordenave, L., Bareille, R., Rouais, F., Baquey, Ch. (1990), in: *Advances in Biomaterials*, Vol. 9, *Clinical Implant Materials:* Heimke, G., Soltész, U., Lee, A. J. C. (Eds.). Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., pp. 493–500.

Jacobs, H. A., Okano, T., Kim, S. W. (1989), *J. Biomed. Mater. Res. 23*, 611.

Kusserow, B. K., Larrow, R. W., Nichols, J. E. (1973), *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 19*, 8.

Labarre, D., Boffa, M. C., Jozefowicz, M. (1974), *J. Polymer. Sci. (Symp. 47)*, 131.

Larm, O., Larsson, R., Olsson, P. (1983), *Biomater. Med. Devices Artif. Organs 11*, 161.

Larsson, R. L., Hjelte, M. B., Eriksson, J. C., Lagergren, M. R., Olsson, P. (1977), *Thrombosis and Haemostasis 37*, 262.

Lee, R. G., Kim, S. W. (1974), *J. Biomed. Mater. Res. 8*, 251.

Leonard, E. F. (1982), in: *Hemostasis and thrombosis:* Coleman, R. W., Hirsch, J., Marder, V. S., Salzman, E. W. (Eds.). Philadelphia: J. B. Lippincott, pp. 755–765.

Lin, J. Y., Okano, T., Dost, L., Feijen, J., Kim, S. W. (1985), *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 31*, 468.

Lyman, D. J., Metcalf, L. C., Albo, D., Richards, K. F., Lamb, J. (1974), in: *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, XX*, pp. 474–478.

Mazzucotelli, J. P., Klein-Soyer, Cl., Beretz, A., Neumann, M. R., Kieny, R., Cazenave, J. P. (1989), in: *BIOMAT 88 Meeting*. Proceedings published in the colloques *INSERM series 177*, pp. 293–300.

McRea, J. C., Ebert, C. D., Kim, S. W. (1981), *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 27*, 511.

Merrill, E. W., Wong, P. S. L. (1970), *Demande de Brevet du M.I.T* (17 Juillet 1969), published later in: *J. Appl. Physiol. 29 (5)*, 723.

Poot, A. H., van Aken, W. G., Dekker, A., Beugeling, T., Feijen, J., Bantjes, A., Van Mourik, J. A. (1989), in: *BIOMAT 88 Meeting*. Proceedings published in the *Colloques INSERM series 177*, pp. 285–291.

Roitt, I., Brostof, J., Male, D. (1985) *Immunologie fondamentale et appliqué*. Paris: MEDSI.

Sawyer, P. N., Srinivasan, S. (1972), *Bull. N.Y. Acad. Med. (2) 48*, 235.

Sawyer, P. N., Stanczewski, B., Ramasamy, N., Kammlott, G. W., Stempak, J. G., Srinivasan, S., (1973), *Trans. Am. Soc. Artif. Organs 19*, 195.

Schmidt, R., Morsch, S., Erasmi, M., Schmitz-Rixen, T. H., Pichlmaier, H. (1985), in: *Recent Advances in Vascular Grafting:* Skotnicki, S. H., Buskens, F. C. M., Reinaerts, M. H. Y. (Eds.). System 4 Associates, Gerrards Cross U.K., pp. 39–42.

Sinay, P., Jacquinet, J. C., Petitou, M., Duchaussoy, Ph., Lederman, I., Choay, J., Torri, G. (1984), *Carbohydrate Research 132*, C5.

Sultan, Y. (1989), in: *BIOMAT 88 Meeting*. Proceed-

ings published in the *Colloques INSERM series 177*, pp. 281–284.
Thubikar, M. (1980), J. Biomechanics 663, 666.
Weiss, H. J., Turitto, V. T., Baumgartner, H. R. (1986), *J. Clin. Invest. 78*, 1072.
Wildevuur, C. R. H., van der Lei, B., Schakenraad, J. M. (1987), *Biomaterials (6) 8*, 418.
Wintrobe, M. M. (1990), in: *Hematologie Clinique* Vol. I. Padoue: Piccin Nuova Libreria Padoue, pp. 458–512.
Wurzinger, L. J., Schmid-Schonbein, H. (1989), in: *Annals of the New York Academy of Sciences*, pp. 313–332.

一般阅读资料

Dinnar, U. (1981), *Cardiovascular Fluid Dynamics*. New York: CRC Press.
Hastings, G. W., Ducheyne, P. (1984), *Macromolecular Biomaterials*. New York: CRC Press.
Lelah, M. D., Cooper, S. L. (1986), *Polyurethanes in Medicine*. New York: CRC Press.
Shalaby, S. W., Hoffman, A. S., Ratner, B. D., Horbett, T. A. (1984), *Polymers as Biomaterials*. New York: Plenum Press.
Szycher, M. (1983), *Biocompatible Polymers, Metals, and Composites*. Lancaster, PA: Technomic Publishing.

4 生物材料和人工器官

Patrick Aehischer, Moses, Goddard Pierre M. Galletti
Section of Artificial Organs, Biomaterials and Cellular
Technology, Brown University, Providence, RI, U. S. A.
Michael Lysaght
Cellular Transplants, Inc., Providence, RI. U. S. A.
(宋建南 译 俞耀庭 校)

目 录

4.1 引言 …… 114
4.2 人工肾和泌尿系统 …… 114
4.2.1 腹膜透析 …… 114
4.2.2 血液透析 …… 115
4.2.2.1 透析导管 …… 115
4.2.2.2 膜化学 …… 115
4.2.2.3 膜生物相容性 …… 118
4.2.3 血浆去除法 …… 120
4.2.4 人工生殖器官和泌尿系统 …… 120
4.3 氧合器或血液-气体交换器 …… 120
4.3.1 体外氧合器 …… 121
4.3.1.1 鼓泡式氧合器 …… 121
4.3.1.2 薄膜氧合器 …… 121
4.3.1.3 膜式氧合器 …… 121
4.3.2 可植人式氧合器 …… 123
4.3.3 氧合器展望 …… 124
4.4 人工心血管 …… 124
4.4.1 人工血管移植 …… 125
4.4.1.1 用于人工血管的材料 …… 126
4.4.1.2 人工血管展望 …… 131
4.4.2 人工心瓣 …… 131
4.4.2.1 金属 …… 132
4.4.2.2 有机硅橡胶 …… 132
4.4.2.3 聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET) …… 132
4.4.2.4 聚四氟乙烯(PTFE) …… 133
4.4.2.5 碳 …… 133

4.4.2.6 异种移植组织 …… 134
4.4.3 心脏辅助装置 …… 134
4.4.3.1 主动脉内气囊泵 …… 134
4.4.3.2 心室辅助装置 …… 134
4.4.4 心脏起搏器 …… 137
4.4.4.1 硅酮 …… 138
4.4.4.2 聚氨酯 …… 138
4.4.4.3 钛 …… 138
4.4.4.4 铂合金 …… 138
4.5 人工胰 …… 138
4.5.1 开路系统 …… 139
4.5.1.1 植入型泵 …… 139
4.5.1.2 聚合物基质控制的释放 …… 140
4.5.2 闭路系统 …… 140
4.5.2.1 仿生人工胰 …… 140
4.5.2.2 “智能”聚合物基质控制的释放 …… 140
4.5.2.3 杂化人工胰或生物人工胰 …… 140
4.6 人工肝 …… 141
4.7 神经导向通道 …… 141
4.7.1 渗透性 …… 142
4.7.2 营养因子的释放 …… 142
4.7.3 电性质 …… 142
4.7.4 导向通道的展望 …… 143
4.8 生物人工器官 …… 143
4.8.1 免疫隔离装置 …… 143
4.8.1.1 血管内植入体 …… 143
4.8.1.2 血管外植入体 …… 144
4.8.2 相互作用装置 …… 145
4.9 致谢 …… 145
4.10 参考文献 …… 146

符号与缩语表

AICD	自动可植入式转复器/除纤颤器
CA	醋酸纤维素
CTA	三醋酸纤维素
DEHP	2-乙基己基邻苯二甲酸酯
DOC	邻苯二甲酸二辛酯
EVA	乙烯乙酸乙烯酯共聚物
ePTFE	膨体聚四氟乙烯

FEP	氟化乙丙烯共聚物
IABP	主动脉内气囊泵
IVOX	静脉内氧合器
LAL-RM	鲎属阿米巴样溶解活性物质
CTI	低温各向同性
CVAD	左心室辅助装置
PET	聚对苯二甲酸乙二醇酯
PTFE	聚四氟乙烯
PVDF	聚偏氟乙烯
REDV	精氨酸-谷氨酸-天冬氨酸-疫菌
RGD	精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸
TAH	全人工心脏
ULTI	超低温各向同性
VAD	心室辅助装置

· p. 134 ·

4.1 引　　言

人工器官是一种人造的装置或机器，通过替代人体有缺陷的部位，完成复杂的任务以维持生命。那些在人类中已成功制成的器官有心脏、肾脏、胰脏以及心肺机。其它器官，如肝脏和神经系统的一些结构是当今的主要研究课题。其它已成功制备的人体部位也已大规模发展起来，如矫形假肢（人工髋骨、膝盖、韧带等）；人工眼睛（可植入晶体等）；人工听觉系统（中耳小骨；耳蜗植人）；人工软组织（人工乳房）；人工红细胞（全氟化碳，交联血红蛋白等）。因为它们不符合"器官"的严格定义，所以归在本卷书的其它章节里论述。

所有现有的人工器官都是由合成材料或天然材料组成，其中绝大部分天然材料是为其它用途而发展起来的，只有在很专有的应用中才发展了合成材料。最近，大量的研究工作集中于对现有材料表面性能修饰，以控制它们和体液或组织的相互作用。目前正在研究的是将生物活性分子联接到合成材料上以使它们具有更好的血液相容性，如减少凝血，更有益于对特殊细胞的附着。目前功能活性细胞已引人人工器官的设计中："生物人工器官"或"杂化人工器官"，后一术语就是将合成材料与活性成分结合起来这一概念。

工业上使用的材料很少能在温暖、潮湿、带有腐蚀性的人体环境中生存，那些具有化学物理特性和在生物环境中的长期稳定性，即生物相容性，并能替代人体某器官功能的物质，通常称为"生物材料"。一个人工器官的功能和耐久性很大程度上取决于其制造过程所用的生物材料。

4.2 人工肾和泌尿系统

人工肾的功能是维持人体内平衡（即使每一物质都处于正常的浓度范围）。这一目标的完成是通过人工肾半透膜，即用人工液体净化血液。这一过程叫做血液透析，血液通过合成半透膜的一边，在膜的另一边无毒水溶液（透析液）不断冲洗膜体。在我们腹腔排列整齐的膜具有渗透性能，这种膜的使用类似血液透析作用，称为腹膜透析。在无菌条件下，它使几升冲洗液在腹腔中进行循环。

4.2.1 腹膜透析

· p. 135 ·

用于腹膜透析的惟一生物材料是腹膜导管。这些腹膜导管是典型的由硅氧烷或聚氨酯弹性体组成。并在末端穿孔以利于液体流入腹腔（Khanna 和 Oreopoulos，1985）。在每一段导管上有一个 Dacron 制成的套箍，并横穿皮下组织，在诱导宿主反应固定导管。导管近端位于体外，以便插人连接器，用来注射和排空腹液。这一技术的主要并发症是腹膜炎或由于使用经皮装置而导致的腹腔感染。另一典型的并发症是由于导管宿主反应引起的流体梗阻。为了避免这一情况的发生，生物相容性更好的涂层材料正从形态和应用上进行研究和开发（Khanna 和 Oreopoulos，1985）。

4.2.2 血液透析

在血液透析中，溶质和溶剂在血液和人工液体之间通过半透膜进行交换。人工肾的中心部分是透析器或过滤器，这是血液和冲洗液之间交换的地方。现代技术以小型的、血液可在其中流动的中空纤维取代了旧式大平板装置(Hoenich 和 Kerr，1983)。典型的透析器是以几千根半渗透的中空纤维组成，嵌入聚氨酯罐中，以获得 $1\sim1.5m^2$ 的交换表面(图 4-1)。纤维是装在一个聚碳酸酯的容器中，并带有合适的连接头，以使血液通过中空纤维，透析液在纤维的缝隙间流动。人工肾的其它组成包括血液，即用于循环和某些情况下透析液组分的混合，以及各种各样的导管和报警装置。为了保持血液透析的效果，病人必须每周与这种装置连接10～15h，通常分三次进行。从生物材料观点看，人工肾的关键部分在于中空纤维的组成和连接管，这是和病人血液接触的惟一部位。虽然病人在进行人工肾透析的过程中使用肝素抗凝，但这些材料必须具有合理的生物相容性。

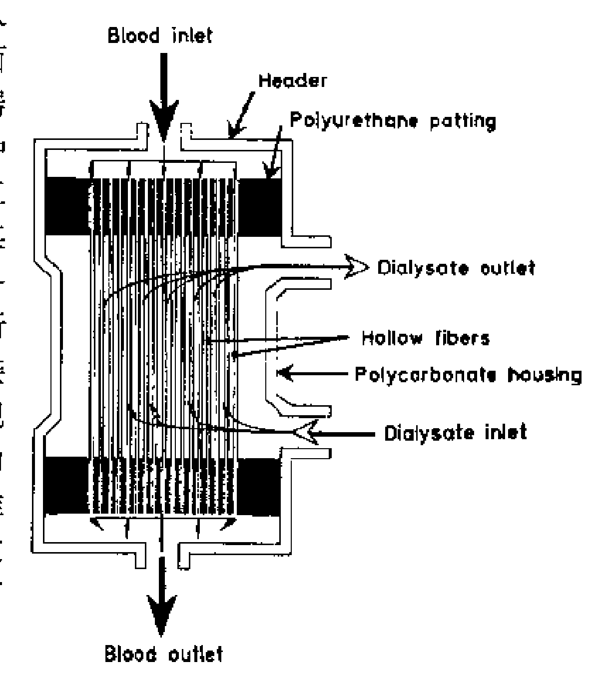


图 4-1 肾透析器机制图

4.2.2.1 透析导管

用于透析置换的导管是由聚氯乙烯制成，为了增加导管的柔韧性加入了增塑剂，如DEHP(2-乙基己基邻苯二甲酸酯)或DOC(邻苯二甲酸二辛酯)。然而，这两种增塑剂是脂溶性的，会随着时间的推移在大脑和肝脏积聚(Blagg，1988；Ono 等，1975)。

4.2.2.2 膜化学

目前用于血液透析的十几种膜可分为3个类型：纤维素、纤维素衍生物和合成物。此外，这些合成物可以是亲水的或疏水的。这些材料的多种性质总结于表 4-1，它们的性能在下面的段落中讨论。目前有一些关于晚期肾病的极好的综述报道，也有一般讨论(Pusch 和 Walch，1982，Lonsdale，1982)和更详细的报道(Goehl 和 Konstantin，1986；Lysaght，1988；Strathmann 和 Goehl，1990)。

表 4-1 膜类型

分类	实例	结构	性能特征		
			补充活性	β_2-微球蛋白的去除	逆过滤
再生纤维素 1	Cuprophan® SCE® "纤维素"	水凝胶	最高	无	无
改性纤维素 2 和合成水凝胶	Hemophan® 醋酸"纤维素"	水凝胶	中	适度	只存在于 "高通量状态"
合成或杂合		各向异性多 孔泡沫	忽略不计	好	有

纤维素膜

• p. 138 •

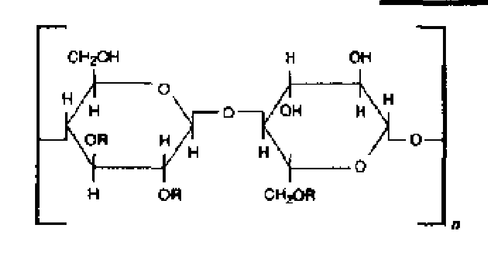
占现代透析膜85%以上的纤维素膜，包括Cuprophan®，由Enka制造，并由Travenol，Gambro和很多其它厂商制成透析器；SCE®，产于Cordis Dow以及来源于一些日本透析器厂商的专利品。纤维素，是一种由双环纤维素二糖的重复单元组成的，聚合度达500～2000的天然高聚物，其高含量的羟基，以及由此而产生的高极性、高偶极矩和高介电常数等特性是值得人们关注的（图4-2）。纤维素有很强的分子内成氢键能力，它的羟基也易于

POLYMERS USED IN DIALYSIS MEMBRANES

Cellulose:

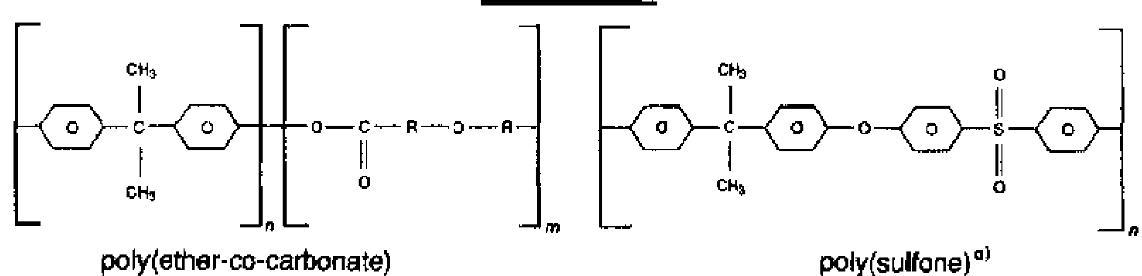
CH₂OH H OH H H O O OH H H OH H H O H O H OH CH₂OH n

Modified Cellulose:



R = { —C(=O)—CH₃ : ~ 60% = CA (hydrogel); ~100% = CTA
— N(CH₂CH₃)₃ : ~2% = Hemophan (hydrogel) }

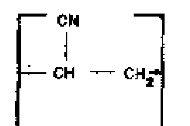
Synthetic:



poly(ether-co-carbonate)

poly(sulfone)[a]

poly(ethylene-co-vinyl alcohol)(hydrogel)



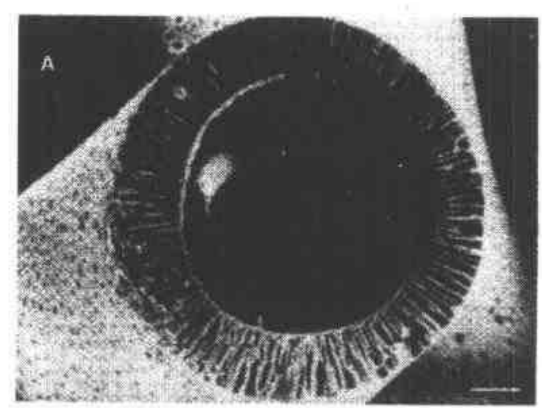
poly(acrylonitrile)[b]

[a] May be blended with PVP

[b] May be copolymerized with allyl vinyl sulfonate

图4-2 用于制备透析膜的各种聚合物分子式

做为不稳定的亲核质子供体而参与化学反应。纤维素是普遍存在的，也是一些天然材料的主要成分，如木材、棉花、草、树叶以及加工后的产品包括纸张、人造丝、玻璃纸等。纤维素一般通过连续的溶解、挤压和一系列浓电解质溶液中的沉淀过程而形成膜。另一种制造途径是醋酸纤维素的脱乙酰化，即皂化反应，它是事先熔成平板式或中空纤维形式的。图 4-3(B)是 Cuprophan®纤维膜的扫描电镜图。值得说明的是，上面的所有孔结构由于太小而不能在电镜图上显现。这些膜实际上是由水和聚合物组成的单相水凝胶，因为纤维素具有高强度，这些膜可以做得很薄(图中的中空纤维厚度少于 0.01mm)。



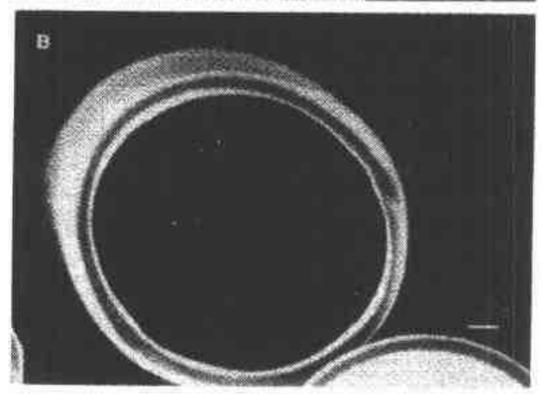


图 4-3　膜结构扫描电镜图

(A) 水凝胶纤维素膜(Cuprophan®)；　(B)泡沫状合成膜(聚砜)

纤维素衍生物

这一术语指聚合物含有与纤维素相同的骨架结构，但某些羟基上的氢离子被其它基团取代，目前商业上有两种这种类型的血液透析膜：醋酸纤维素和 Hemophan®。纤维素衍生物的化学结构见图 4-2，图中大约有 4/5 的氢离子被醋酸根取代。在衍生过程中，纤维素材料亲水性下降而有些玻璃光泽，并难于进行反应。醋酸纤维素这种纤维素衍生物是一种有广泛用途的塑料，特别应用于透明胶带、工具的塑料把手等。这种物质也形成水凝胶膜，但不像纤维素水凝胶与水结合得那样紧密。Hemophan®是指被二乙基氨乙基取代的纤维素，大约有 1/60 的羟基发生了这种取代反应，这种材料属 Enka 专卖，它的惟一用途是作为血液透析膜。Hemophan®膜的结构和功能与醋酸纤维素极其相似。

合成膜

目前用于透析的两个亲水性合成聚合物是聚(醚/碳酸酯)，商业名称为 Gambrane®和聚乙基乙烯醇，一种广泛用于粘合剂和包装材料的商业塑料，称为 EVAL®。这两种材料是人工合成的，含有高密度羟基或其它类似基团。它们没有共振现象，但显示出极性，成氢键能力和强的范德瓦尔斯作用力。它们也形成水凝胶，而且从它们的物理性能和显微图像来看，这些材料制成的膜极相似于 Cuprophan 和纤维素衍生物。做为同类材料，它们更适宜与纤维素衍生物分在同一组。

• p. 139 •

亲水聚合物成膜，其结构和性能极不同于天然和合成的亲水性聚合物。一些用于血液透析膜的材料已经被研究，目前有 5 种材料已商业化：聚砜(Amicon，Fresenius，Renal Systems)；聚丙烯腈(磺化来源于 Hospal，非磺化来源于 Asahi)；聚酰胺(Gambro)；聚甲基丙

烯酸甲酯(Toray)和三醋酸纤维素(Baxter),其中不仅仅是一些羟基而是全部被醋酸根取代。这些材料被加工成内部为非极性结构的热塑料,通过共振使其进一步稳定。它们和水的相互作用能较低。同样,这些材料从水溶液中极强地吸收蛋白质和类蛋白质聚合物。它们很不活泼,对生化反应完全抵制。然而,它们不是专门合成出来以满足与血液相互作用特殊性能的生物材料。这些材料大部分广泛用于纺织、建筑和其它塑料工业,而用于血液透析和其它医学方面的数量只占它们生产总量可以忽略的一小部分。这些材料制成膜后显示出的各向异性的结构特征参见图 4-3(A)。中空纤维的内腔(或平板膜的血液接触的面)由很薄的皮层组成,1μm 或者更薄,可以让尿、水和小分子毒素自由通过,而保留蛋白质和形成的物质。膜的余下部分是一"开放的泡沫",其主要功能是为基质提供力学支撑。除了吸附作用以外,基质一般允许可以渗过皮层的任何物质通过。这些合成膜比相应的纤维素膜厚大约 3~5 倍。它们各向异性的基本膜结构,是由于其微妙的结构差异多样性造成的,从图 4-2 中看出其中的一些特点。膜制造商们对改变微观形态的技术很了解,他们从经济上选择了特殊的膜结构,不是考虑运输和功能方面的原因,而是更多地为了制备、处理和装备方便。

膜制造者们经常努力去开发一些能将不同结构和材料的有益特性结合起来的杂化产品,这些杂化品势必会混淆严格的分类定义、三个有关的说明见表 4 1。AN-69[R]来源于 Rhône-Poulenc,是疏水性的,由丙烯腈骨架和离子型碳酸基组成的共聚物。F-60[R]来源于 Fresenius,含有聚乙烯吡咯烷酮作为合金聚合物。这两种物质赋予膜表面镶嵌式结构,在疏水连续相内部含有亲水微区,为了平衡起见,将这些材料归于疏水材料组似乎是合理的。最近关于三醋酸纤维素的报道已经出现,其中所有的(而不是 80%的二醋酸基团)羟基已被醋酸根取代。三醋酸根有足够的疏水性,形成高度各向异性的结构,因此,尽管它来源于纤维素,最后还有可能归于疏水膜类。

4.2.2.3 膜生物相容性

膜生物相容性的标准近年来在改变,目前有四点是相关的:补体活化、去除 β_2-微球蛋白、白细胞介素-1 和释放痕量污染物进入血液。

• p. 140 •

已知的另一种补体活化的途径是由固体表面上循环 C3 蛋白质上的硫酯基团和一个不稳定的亲核试剂之间引发的共价化学反应(Chenoweth,1984)。在所有疏水合成物中,缺乏这种亲核性的膜材料,都不是活化剂。但一些很低的补体活化反应可能在这些惰性材料表面发生,这是由于:(1)亲核性基团存在在其支链末端或取代体单元上,或者(2)亲核基团吸附到变性蛋白质表面上。其余的膜材料,不论是亲水性合成物还是纤维素的,都含有大量的亲核基团,都能强烈引发补体活化反应。引发反应后就是扩增反应(Kazatchkine 和 Nydegger,1982),但这两步反应的定量关系还不清楚。一旦发生活化反应,补体链段不是被释放到循环中去,就是吸附到膜表面,或者通过膜转移。在这种补体活化中释放出来的两个链段即 C3a 和 C5a,被认为在血液透析中具有特殊的重要性。C3a 无生理活性,但却可以方便地做为补体释放的抗原标记物。C5a 是一过敏毒素,许多人认为它在血液透析的病理生理学方面起重要作用。但 C5a 与嗜中性白细胞受体结合最后导致嗜中性白细胞聚集和中性白细胞减少症,所以病人血浆中的测定水平即非结合部分的浓度,可能不能准

确地反应实际情况。

根据 Chenoweth 等(1983)的报道,以下关于膜材料和补体活化反应之间关系的观点是可发展的。根据透析过程中释放的 C3a 峰值的高低,将膜材料分为低、中、高发生器,而未测定的 C5a 的生理结果与生成的 C3a 水平相对应。聚砜、聚丙烯腈和其它疏水性材料是较轻的发生器,可忽略其临床副作用。中等水平的发生器有醋酸纤维素和 Hemophan® 以及 Gambrane®和 EVAL®,其 C3a 峰值为 2000(±1000)ng/mL,其 C5a 释放量足够引起明显的中性白细胞减少症,但不足以使其进入自由循环。未修饰的纤维素是最严重的发生器,C3a 浓度达 5000ng/mL,能产生足够的 C5a 饱和嗜中性白细胞受体,并进入血液循环。在动物实验中,血浆中 C5a 被认为激活了花生四烯酸通道,而导致肺部血压过低和呼吸困难。补体活化反应的临床重要性可能还需要判断,但是经过修饰的纤维素和合成物,特别是亲水性合成物,产生的生理活性补体片断比纤维素明显要低,这一点是没有什么疑问的。

β_2-微球蛋白从 70 年代末就用来表征血液透析中较高浓度的中等分子物质的转移。最近,它的地位从标记分子升级到一假定的尿毒症病原体,这是由于发现它是淀粉状蛋白沉积物的主要成分,这些淀粉状蛋白沉积物与腕通道综合症和可能的其它尿毒症骨关节炎有关(Gejyo 等,1986;Floege 等,1988)现有资料表明,β_2-微球蛋白不能被 Cuprophan®膜消除,而当用聚砜或聚丙烯腈膜处理时,β_2-微球蛋白下降大约 30%±20%。这种下降是由于经膜转移,膜吸着,血液浓缩、再生之间的相互作用。目前还没有关于醋酸纤维素、EVAL®、Gambrane®或 Hemophan®有关性质的数据资料。血液透析过程去除的 β_2-微球蛋白的量是很少的,一般少于 0.5g,清除率从开始到结束是下降的。清除 β_2-微球蛋白的临床作用还不清楚。在以前的研究中,Vincent 等(1978)发现在做残存肾小球透过率的实验中,用聚丙烯腈透析和 Cuprophan®透析的病人中,其 β_2-微球蛋白的浓度没有差别。Gejyo 等(1986)发现在 β_2-微球蛋白的循环浓度和腕通道综合症发病率之间没有相应关系。用简单的保留疾病假说使这些发现统一起来是有困难的,而忽略 β_2-微球蛋白在淀粉状蛋白中的重要病理生理作用也同样是很困难的。

高通量膜的主要缺陷是液体从透析液到血液的反滤过,这是使用过程中不可避免的(Sigdell,1986;Stiller 等,1985)。透析液既不是无菌的又非无热源的,更麻烦的是,对内外毒素的含量没有严格控制。透析液物质向血液的一些转移,主要是由于疏水性合成膜的开放特性,海绵基质中透析液向血液的进入以及对流反滤过的溶剂牵引作用。事实上,已报道某些聚砜膜对白蛋白和热原物质均有一些渗透性(Klinkmann 等,1985)。膜对透析液物质的吸着仅会部分地阻碍透析液向血液的转移。Shaldon 等(1985)综述了免疫刺激物质从透析液向血液转移的病理生理作用。

实质上,所有透析膜都含有痕量沥滤物和可抽取物。鲎属阿米巴样溶解(Limulus amebocute Lysate)活性物质(LAL-RM)在 Cuprophan®膜、Hemophan®膜和其它纤维素膜中均有所发现(Pearson 等,1982;Kishimoto 等,1986)。这个类 β_2-葡聚糖物质具有不寻常的免疫特性;它的浓度少于 1mg/装置,且以后会进一步减少。所有疏水性材料,可能除了磺酸化的聚丙烯腈以外,为了在水环境中起作用,都要求有润湿剂存在(Goehl 和 Konstantin,1986)。这些润湿剂可能加在表面或混入高分子内部做为合金物。它们的病理作用(特别对无肾脏病人)需要仔细考虑,因为这种在急性病人中限制使用的膜,确在长期的透

析过程中有更主要的作用。最后，天然或人工的聚合物还不是很完美的。纤维素含有变异基团(Albersheim 和 Darvill，1985)，合成物含有支链基团、端基链及类似物(Billmeyer，1962)，而且膜表面部分结构也与图 4-2 中理想的分子式不同。这些基团的作用后果尚不清楚，我们应该避免作有关膜结构的广泛而绝对性的论述。

• p. 142 •

4.2.3 血浆去除法

血液去除法是去除有临床意义的血细胞系或不能透析的血浆大分子的技术，同时交换或不交换血液组分。去除增生的骨髓细胞系常用离心法细胞分离，称为细胞去除法，而用滤过法去除血浆称为血浆去除法。后者的目的是除去外源性毒素、抗体或发生于自身免疫疾病的免疫复合物。除滤过器外，血浆去除法中所用的各种设备均与血液透析相同。平板式膜或中空纤维都可用于血浆交换。所用的膜一般为微孔膜，孔径大小为 0.2～0.6μm，分子量高达几百万道尔顿的抗体和免疫复合物能通过此膜，而血细胞则不能。诸如使用串联滤过、低温滤过、或选择性免疫吸附剂，通过吸附反应器和血浆滤过器相连接等等改进技术，目的都是从血浆中分离病理分子，以使血浆部分回输入人体(Lysaght 等，1985)。用于血浆去除的膜，必须能被血液润湿，因此，疏水性膜应用前必须先用润湿剂(如乙醇)处理，然后以生理盐水冲洗。一般地说，膜都具有各向同性或各向异性的弯曲小通道。聚丙烯、聚乙烯以及醋酸纤维素、二醋酸纤维素、聚丙烯腈、聚甲基丙烯酸甲酯都是用于制造血浆去除装置中中空纤维的材料(Stromberg 等，1985)。血浆去除法所用膜的重要特性是生物相容性(见血液透析)以及由于蛋白吸附到膜上后血浆蛋白构型或浓度的改变。

4.2.4 人工生殖器官和泌尿系统

器质性阳萎的治疗是植入阴茎假体，最简单的方法是对阴茎海绵体配以半韧性有机硅橡胶棒，并在基部交链接合(Gregory 等，1988；Timm 等，1988)。可膨胀的阴茎假体由两个平行的有机硅橡胶管制成，植入阴茎体，并由小孔管连通一蓄液池，池中含有带压液体，植入下腹腹壁内，用人工控制的泵置于阴囊内(Gregory 等，1988；Porter，1988)。阴茎整体再造的植入物、阴道重建用的装满凝胶的支架以及睾丸假体通常由硅凝胶和有机硅橡胶混合制成。由于硅胶具有易于控制的物理特性而成为首选材料。聚二甲基硅氧烷凝胶则由长链的类似互贯网络与支链或轻度交联链混合而制成，而有机硅橡胶或橡胶是由二氧化硅颗粒填充剂与交联聚硅氧烷链混合而成。取代硅胶的侧链，如苯基或三氟丙基取代聚二甲基硅氧烷链的甲基，可控制硅胶的物理性能(Van Noort 和 Black，1981)。

• p. 143 •

治疗尿失禁的植入物(人工括约肌)，通常以水力系统使有机硅橡胶袖套充盈膨胀而阻塞尿道(Porter，1988)。

4.3 氧合器或血液-气体交换器

血液氧合器是代替肺进行气体交换的装置，用于将胸部器官的血流分流，避免心脏手

术充血。按静息时的心排出量氧合血液(成人量为5L/min),需进行交换的氧和二氧化碳量相当于基础代谢率(200～300mL/min)。用氧合器的时间一般为2h或少于2h,有时用此装置长达5～10h。近来日益关注于应用氧合器治疗慢性呼吸衰竭,为期数周或数月。

4.3.1 体外氧合器

4.3.1.1 鼓泡式氧合器

对静脉血加压并去除二氧化碳的最初设计是在垂直的管道里鼓泡纯氧,用泵或虹吸作用使连接体外循环的血流将来自中心静脉的血流在这管道里流动氧合("鼓泡式氧合器")。用此法输氧的效率极高,由于气体分散于微小泡中而有巨大的交换面积。二氧化碳交换率视氧容积流率而定,因排出气中的 CO_2 分压不可能高于动脉血中的 CO_2 分压。鼓泡方法的缺点是血液直接与气流接触致使血液成分受损,以及难以滤过和聚结回输人体血液时的残余气泡。

4.3.1.2 薄膜氧合器

在静止或转动的支持装置("薄膜氧合器")上形成血薄膜,则使流动的血液和氧气有很大的接触面。这一方法的问题是设备庞大,它必须给液体和气体提供足够大的交换面积,另一问题是它没有防止泡沫发生的措施。

4.3.1.3 膜式氧合器

用一个可渗透呼吸气体的膜将血液和气体二相分开的设想已经差不多有50年了。我们所说的呼吸气体是氧和二氧化碳。氮和水蒸汽输送是不可避免的偶发现象,但不是必要条件。在氧合过程中也可以向血流中施用麻醉气体,或自血流中除去麻醉气体,但一般极少关注这方面的气体交换,因为心脏麻醉主要是用药物注入血流。

血液-气体交换器用膜

· p. 144 ·

氧能以连续的方式输送人血的最初观察始于40年代。在血液透析过程中能明显的看到深色的静脉血通过浸于通气电极与缓冲液的赛璐玢长管,回到循环系统时,变为鲜红色(Kolff 和 Berk,1944)。由液体-液体交换器(在鳃以及哺乳动物组织中呼吸气体转换的物理模型)转变到液-气交换器则明显的与肺相似。然而问题是没有一种合成的膜能制成像肺泡壁那样薄,也没有歧管装置和分散系统能与肺循环的动力效率相比拟。在肺循环中,由一枝血管(肺动脉)进血,逐渐的以很小的压力差分流进入几百万枝短小、如红细胞大小的微血管中,进行气体交换。水蒸汽进入血气交换装置后是通过交换膜的一大障碍,因水蒸汽易于凝结堵塞气体通道。

起初只有疏水性聚合物(如聚乙烯和聚四氟乙烯)可制成具有广泛用途的不含小孔的薄膜。因而对膜式氧合技术来说,不得不用其它研制的膜,即主要用于包装和电容器工业的膜。从最初研究者(Karlson,1952)所用的所谓血相容性膜到目前的研究,人们逐渐认识到即使在一般的患者体外低血流率时所需很小的氧,也必须有很大的膜交换面积(5～15m²)才能相适应。先驱研究者 Clowes 在50年代中期,建立了适合患者全心肺旁路所需

要的"三层夹心型"血气交换装置(Clowes 等,1956)。Thomas(1959)是首先将连续聚合的硅胶膜沉积在织物的支撑上,并以旋转支撑体结构来减少交换面积。

60 年代早期,认识到 CO_2 传输(不是 O_2 传输)是聚四氟乙烯(Teflon)膜式氧合器的关键(Melrose 等,1958),因为氟化的聚合物膜,不管多薄也不能和亲水的生物膜的传输容量相比。而 CO_2 由于在水介质中有高溶解度,而有利于传输。为了强调 CO_2 传输的关键,"膜肺"一词取代了"膜式氧合器"这一过于简单的观念(Peirce 等,1961)。有机硅橡胶在 CO_2 传输方面被认为是优于 Teflon 的(Galletti 等,1966),但起先很难制成足够薄以运用这一物理性质。为了有利于保证生物学上足够的 CO_2 传输量,改进了一种联合的人工肾-人工肺(Klung;Galletti 等,1962)。在薄纱上压成有机硅橡胶薄膜也可改善气体传输量(Kolobow 和 Bowman,1963),或者将两张超薄膜配在一起以减少血液经偶然存在的小孔而渗漏的危险性。

• p. 145 •

随着较薄的膜材的出现,工程设计研究也有了进展,人们很快发现阻碍气体传输的不再是聚合物的渗透性,而是在聚合物膜上形成的血膜的厚度,特别是液体血液静止薄膜,即在固体的支撑物上形成的层流(Barlett 等,1971)。因此研究重点放在了膜支撑结构的设计上,使之能提供几何学上最有利的血液分布,比如多点支持(Peirce,1962),制成为血液循环提供沟槽的凸浮膜(Peirce 和 Mathewson,1969),或者内建系统使夹层排列的各层血流都同等地接触血流,比如气垫(Trudell 等,1972)。

在整个 60 年代中,由于较薄的膜能传输更大量的氧,平衡血膜厚度和血流阻力成为膜肺技术的主要课题。现已证明,在血液循环方面,膜式氧合远较鼓泡式氧合和薄膜式氧合对血液损伤为轻(Brinsfield 等,1962)。但膜肺装置很麻烦、费时,偶尔也有血液自膜的小孔或血液多层分布的弱点处渗漏。总之,那时的趋势是倾向于单一用途的气体交换装置,但从费用来说,膜肺无法与一次性的鼓泡式氧合器竞争。然而,膜式氧合系统的一个新优点,即具有封闭的、不可膨胀的血室,在临床灌流中能更好的控制血容量(尤其在儿童和婴儿患者中)。

70 年代出现了三项主要进展,根本上改变了膜式氧合器的临床前景。三项进展是:引进微孔膜;认识了次级流动,因而加大了氧传输;中空纤维技术的开展。

微孔膜　微孔膜氧合的概念很大程度上是偶然发现的,目前应用的装置都是根据这一概念制成的。美国国家心肺血研究所的人工心脏研究计划是支持那些人工心脏和心脏辅助装置的急救技术研究,因此,也制定了一个对膜氧合研究计划。此计划中的一个原型是用 Teflon 颗粒和石墨粉构成的微孔材料制成槽沟平板,其相通的空隙便于气体循环。交换器的血液一侧为两个迭加的微孔材料平板,其间狭窄的空间涂以有机硅橡胶薄膜,当时人们认为,如不隔以有机硅橡胶薄膜,血、气则直接接触,在生物学上是有害的。但对两平板间的沟槽覆以连续的硅胶膜是极为困难的。然而,进一步观察证明,覆此膜后成为一个极为有效的气体传输装置,而且在对血液的破坏上,较其它的膜式氧合器为轻(Dantowitz 等,1969),因而微孔膜氧合是合理的。约与此同时,制成了微纤维 Teflon 薄片,市场上有了第一种商品的微孔膜氧合器,这种氧合器的设计是独创的、严紧的、手风琴式皱析的膜,并且覆在硬板的支架上(Douglas 等,1971)。其时,外科医生提出对心肺旁路期间体外血流量需达到静息状态心排出率水平,在早期的原型氧合器中,用 2.5～5m^2 的膜可给

心脏手术患者提供充分的气体交换。微孔膜的作用是使血液与通过膜材孔隙的气体循环直接接触，但憎水材料的膜表面张力阻止了血液渗透到膜的另侧。在生物学上这系统是一连续的膜装置，或许是由于血液蛋白沉积，也许是因为在血、气接触点的邻近冷凝的水形成了一个薄层。

• p. 146 •

次级流动　血流中次级流动的发生是为了抵消层流条件下，膜材附近形成边界血层所致的扩散屏障。研究者考虑了复杂的流体动力学方法(Richardson 和 Galletti，1976)，有些是由血路的几何设计引伸出来的(Tanishita 等，1980)，其它的则源自特殊的血泵机制(Bellhouse 等，1973)。一般地说，由于比较简单的次级血流机制，氧传输量增加一倍，因而需要的膜面积则可减少一半，由于通过微孔膜的二氧化碳量主要依赖氧流率而不是材料的渗透性，因此利用次级流动系统可以明显的缩小气体传输装置的大小及降低其价格。

微孔中空纤维　第三项大进展是应用中空纤维技术大规模制造 200～300μm 直径的微孔聚丙烯毛细管(图 4-4)。将平行的毛细管组装于硬壳容器中，通入的氧气在各毛细管间流通，使血在毛细管腔内流动。在 70 年代初曾评价过以硅胶聚合物和共聚物固体薄壁中空纤维构成的膜式氧合器(Friedman 等，1973)，但为了解决排出 CO_2 问题，则需 3～$5m^2$ 交换面积，这又受到价格不能太高的限制。用制成的微孔聚丙烯中空纤维组装成筒状圆束，两端用聚氨酯固定后，成为有很多穿孔的平板，并能制造成不同尺寸的装置以适应病人预期的循环需要。到 80 年代，中空纤维装置几乎完全代替了平板装置，因为较易制造，更有不依赖血室的优点。

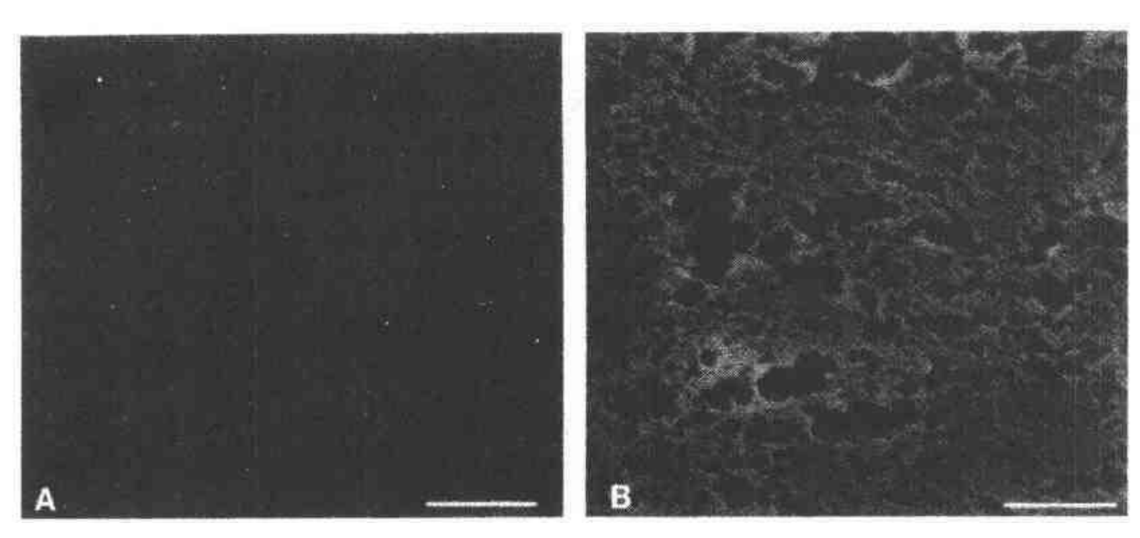


图 4-4　用于氧合器的微孔聚丙烯中孔纤维的扫描电镜图

• p. 147 •

4.3.2　可植入式氧合器

膜式氧合器的最近技术趋势是设计血液在中空纤维膜外的中空纤维装置。即使氧气经中空纤维毛细管腔流通，而不是血液经毛细管流动，血液在装置的室内围绕着中空纤维束流动。如此则有双重优点。第一，在装置内狭窄的通道内循环的氧比血的粘稠度低，在气室内仍保持接近大气压力，避免了偶然鼓泡的危险。血流通过比所有中空纤维腔总和还

宽广的途径，因此仅需较小的压力差就可达到标准的流速。第二，纤维并列排列是明智的几何排布，血流中可产生内部混合和次级流动，因此需要的膜面积与标准的中空纤维交换器面积相较几乎减少一半。“血液在(中空纤维)外”的中空纤维氧合器在设计上较“血液在(中空纤维)内”的毛细管系统更为复杂，因为需要有生物相容性的外壳材料，适当的血液出入口和复杂的几何形纤维排列。然而，考虑到功效和材料的价格，认为“血液在外”型装置终将取代原先的装置。

静脉内氧合器(IVOX，血管内氧合器)是利用这一概念为长期呼吸支持目的所设计的新型装置(Mortensen 和 Berry，1989)。将一长束聚丙烯中空纤维经股静脉完全进入下腔静脉。仅用一双腔给氧管伸出皮外供毛细管内气体循环。静脉血围绕着充有气体的纤维，在各纤维间循环，并进行“肺前”的气体交换。此时 1/3 的基础氧需求量和 1/2 的基础二氧化碳需求量可在这一装置中获得，在临床上可保持功能几个星期。由于在使用 12～24h 后，接触血液的膜面有蛋白沉积或有水蒸汽凝结在多孔的壁上，因而降低了微孔聚丙烯中空纤维的氧传输能力，目前的 IVOX 模型采用了硅胶包膜的聚丙烯中空纤维并作了进一步的化学修饰和表面肝素化以使之不发生血栓。此种技术将是今后用于心脏手术的“血液在外”膜式氧合器的一型。

• p. 148 •

4.3.3 氧合器展望

膜式氧合器目前是心脏手术市场上的主要装置。发达国家中每年近 600 000 个手术中有 50%～80%用此装置。由于鼓泡式氧合器具有竞争性的价格优势，一些地区仍在使用，但这一因素并不会长期占上风的。微孔聚丙烯几乎是普遍应用的膜材料，因为这一聚合物材料能可靠地制成中空纤维，价格也可接受。正在积极研究对膜表面经化学修饰进一步降低对血液成分的反应。下一个研究的前沿可能是植入型气体交换系统，并需考虑组织相容性以及血液相容性。当期望更为积极的应用时，装置的小型化和提高气体交换功能仍是个问题。

4.4 人工心血管

50 年代初，利用商售的制衣工业纤维制成管形人工血管以修复腹主动脉瘤，其后临床上成功地应用了合成材料制造植入性心血管假体。当时对材料的最大要求是要有足够的机械耐久性，能承受动脉血压而不发生破裂。生物相容性、血液相容性及其与设计人工血管的关系在理论上是很重要的，但遇到主动脉瘤须在其破裂前紧急用人工血管取代动脉瘤段的主动脉时，则对于要使用的材料的血栓生成似乎就不那么重要了。随后的 40 年出现了数种完全新型的植入性心血管装置，而且大多数人工血管在用途和要求上有了很大变化，但直接采用现有的商品材料并称之为生物材料，这一基本设想没有什么变化。经证明，除了影响早期(大多数)植入设计的机械疲劳、腐蚀和生物降解等一些众所周知的问题以外，绝大多数的人工心血管的机械性能都很可靠。

当前研制人工心血管所面临的生物材料的最重要问题，比 50 和 60 年代论述的机械强度和生物耐久性要复杂得多。现在关注的主要焦点是血液相容性，或降低血液与装置材

料接触时宿主凝血机制的活性及溶血。同时，这个远远没有解决的问题对于研制能防止血栓形成用于修复小直径血管(<6mm 直径)的人工血管，以及研制人工心瓣和心脏辅助装置并减少栓塞并发症和免除对宿主全身抗凝来说都是关键问题。

· p. 149 ·

4.4.1 人工血管移植

人工血管是柔韧的管状假体，用以替代患者因动脉粥样硬化或其它少见的退化性疾病所引起的血流减弱或阻塞(大多数病例为动脉)以及用于搭桥旁路。此种人工血管的第二个主要应用是为血液透析做动静脉短路，以便多次重复用大静脉针头穿刺进行快速去除和输入大容量的血液。不大常用的情况是修复因创伤而不能愈合的血管或做成短路，以缓解因某些肝病或癌瘤所致的静脉梗阻(Rutherford，1989)。此外，各种人工血管材料制成的平片则用以修补血泵心室的缺损。

当前人工血管研究的主要问题是血管外科领域日益强调对动脉粥样硬化所引起的小直径血管梗塞或狭窄(如冠状动脉与动脉及其远端分枝)从而造成的缺血性疾患，因此，人工血管要设计成为解救这些疾患的假体。这方面的应用一般需 4～6mm 或更小内径的人工血管。与主动脉或股动脉不同，这些人工血管细小，流经的血流较慢，故易于发生血栓栓塞。目前尚无修复这些血管的合成材料假体。

对于所有的人工血管应用来说，所用的生物材料也需具有三项基本要求。第一，在选用血管生物材料时，应具有充分的机械强度，绝对安全地长期承受血压的搏动，这一条件仍然是最关键的因素。虽然，目前某些研究应用能降解的人工血管或多孔、非编织纤维制成的人工血管，能在活体中有一些降解，这种人工血管可能在应用中有一定的优点。但这种人工血管还没被临床或权威部门认可，看来在接受这些材料用于临床之前仍需对此等材料的优点和安全性做出非常明确的证明。大多数血管外科医生目前认为人工血管的材料的强度或人工血管与宿主血管系统连结处的强度有任何减弱时，会产生致命的并发症，即使在此装置移植数年后才发生。

对血管生物材料的第二项基本要求是血液相容性。显然，这是一个相对的名词，那些用于修复大直径高流速的动脉(如主动脉)有优良血液相容性的材料，不一定适合替代小直径较低流率的血管(如冠状动脉、四肢远端的小动脉，或静脉)，因在这些地方的人工血管更容易发生血栓梗塞。事实上，经过多年对真正的血液相容的，不发生血栓的材料进行研究之后，似乎得到了一致的见解，即未必能找到符合这一性质的天然的或合成的聚合物。很多血管外科医生现在认为极小直径人工血管需促使在其管腔内表面能迅速长入有功能的内皮细胞衬里或是在移植时即植入有细胞衬里的人工血管。

· p. 150 ·

第三项基本要求是做人工血管材料的生物相容性。即植入的材料能稳定的附着于宿主组织而不引起严重的炎症和纤维增生或其它不良反应。但是正如血液相容性一样，生物相容性也是一个相对的名词，纤维增生在 2cm 直径主动脉的大人工血管周围似乎合理和合乎需要时，却可能引起外部压迫，血液动力学改变，和阻塞下肢 4mm 小直径的人工血管。

选择用于血管生物材料的更高的标准为材料抵制细菌附着和防止发生与材料有关感

染的能力。一般地说，与人工血管相关的感染是不常发生的，且都是源于宿主或植入过程手术技术污染所致，理论上预防某些感染的可能方法，是使用有利于宿主细胞尽早且稳定覆盖其表面以便能取代细菌附着的材料(Gristina，1989)，或应用能释放或结合特异性抗菌药物的材料。

另外还有几项性质也是人工血管应具备的，但都是与制作假体专门技术的关系更大，而不是与材料本身相关的。如普遍认为移植物假体的外壁应是多孔的，以便宿主组织长入，得以保证组织覆盖或长成“新内膜”。这一多孔性的重要性还在于能使小血管经材料透肌层侵入，使人工血管的中间部位生长内皮细胞，这些内皮的血源供应则与人体血管由血管滋养管供给相似。多孔性的最适程度仍属争议的问题，但目前临床用的所有人工血管以及所有的实验设计都采取了某种程度的多孔性。

人工血管与相邻接的人体血管的适应性匹配也认为是有好处的，尤其是小直径的人工血管。理论上，这一适应性的匹配应减少血流发生非层流和湍流现象，因为，此等血流可改变静态平衡，在比较硬的人工血管与颇为柔韧而富于弹性的人体血管吻合的附近会产生极大的剪切速率。减少湍流则使流速增加也减少了剪切力而引起的内膜损伤和血小板激活，因而直接加速了移植区血流速度，而剪切力引起内膜损伤和血小板激活可能是在靠近吻合处，发生了进行性增生。此外业已证明，在研制的人工血管上要建立和维持正常的内皮细胞分化和功能，必须衬以细胞，这些细胞像在人体自身血管上一样，能在连续延伸和松弛的基质上生长。已经上市了一些临床应用的人工血管，它们具备了适应性要求，都是用无弹力的纤维以针织方法制成，使之带有弹性。研究结果证明这种人工血管改善了手术操作，但无证据表明假体的适应性是与细胞水平相关的。有很多实验用的人工血管是以高弹性聚合体(如聚氨酯)制成的，适应性在生理范围，目前正在人体临床试验中。

• p.151 •

很多研究人员辩论了人工血管所用合成材料憎水性或亲水性程度是血液相容性的一个决定因素。大多数作者倾向于采用相对憎水性材料做人工血管，但这问题尚未定论。

最后，柔韧性和易于手术操作也是人工血管应具备的极重要特性，因为需做精细的手术将人工血管缝合于宿主血管，尽量减小对血液通路的干扰以及对手术医生的困难和不方便。对于目前用于制作人工血管的所有材料，要达到这一特性，都极大地依赖于制造技术，目前所有用于制作人工血管的生物材料都能制成从硬的管路到极细而又柔韧织物管状的人工血管。

4.4.1.1 用于人工血管的材料

一般地说，凡是临床应用的人工血管不管是过去的还是现在的，都是由 4 种类型材料之一制成的。这 4 种类型为：来自生物的材料；聚酯针织或平织材料；聚对苯二甲酸乙二醇酯(Dacron®或 PET)；多孔膨体聚四氟乙烯(ePTFE，商品名常称 Teflon、Gore-Tex®或 Impra®)。最近则多用各种聚氨酯。20 世纪初在小规模的试验中也曾评价过许多其它材料的人工血管，包括 Vitalium(钴、铬、钼合金)、石蜡衬里的银、硅化橡胶、各种尼龙、甲基丙烯酸甲酯以及其它材料，但此章中只讨论那些已用于临床实践的或目前有研究兴趣的一些材料。

生物衍生材料

生物材料制成的人工血管是第一种用于坚固和复制形式的人工血管。20 世纪初 Carrel 和 Guthrie 首先研究用新鲜的自体静脉的人工血管能极其有效地修复或替代动脉和主要的静脉(Carrel 等,1906)。当时这一研究被大大地忽略了,直到 50 年代美国卷入朝鲜战争由于修补血管损伤的需要,促使这一方法再度受到重视。大约与此同时,外科医生做出极大努力治疗腹主动脉瘤,由于这是很大的血管,显然很难找到可用的自身静脉做移植物。最初因急需寻找这样大直径动脉,以治疗这一威胁生命的退化性血管病,因而才开始研究取自尸体的同种主动脉移植物的处理技术。这些技术包括低温真空干燥(Pate 和 Sawyer 1953)、福尔马林固定(贮存于组织培养基中则不需固定)(Gross 等,1949),用 γ 射线照射。很多患者移植了此种尸体血管,但经验表明此法不宜长期使用,经常发生血管移植物感染或机械性能衰竭等有关的严重并发症。幸而由于成功地应用了合成材料织物的人工血管,而不需要发展大直径的生物衍生的人工血管了(合成材料织物由聚酯和 PET 制成)。

• p. 152 •

大直径人工血管的研制成功,并不能满足小直径的合成人工血管的设计所需要求。这一问题始终使外科医生和研究者感兴趣,即用非同种的生物血管移植物,能与用合成材料人工血管,在贮存和移植方面一样方便。已经观察到一种交联或固定的胶原(包括血管移植物的内壁面和整体),可导致血液接触面呈惰性,比聚合物表面对血小板和蛋白质的吸附作用低。因而此种生物衍生材料用于小直径血管移植物具有某些优势。很多血管移植物是用醛固定的牛血管胶原或人脐静脉制成,然而并未证明此等移植物在人体中抗血栓性有何明显优点,此外,总的说来此等移植物都有较高的感染率和动脉瘤发生率。冷冻保藏的尸体大隐静脉同种血管移植物是制作小直径移植物的一种有潜力的技术,因为此法可保存相当量的内皮细胞活力和功能,近来已引起人们注意。但此等血管移植物似乎也可引起免疫排异,与未经固定的血管同种移植物能引起的免疫排异反应一样。尽管固定的异种组织作为血管移植物材料未能成功,但目前认为戊二醛处理的牛和马心包是心脏补片的合适材料。

与同种或异种胶原或血管制成的血管移植物相比较,新鲜的自体血管(一般用大隐静脉或内部动脉)在通畅性和力学可靠性方面都显示极好的性能。主要的缺点是由于增加了冠状动脉和周围血管旁路的再次手术率。适用于自体移植的血管常由于在前面步骤中已被用尽,或因其它理由在质量上不适宜用做血管移植物。尽管对任何患者而言自体血管的来源有限,但迄今所用的各种小直径血管移植物都不如自体血管,而修补代替内径小于 5～6mm的血管或做此大小的血管旁路都主要采用那些经常可得到的自体血管。

聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)

PET 或 Dacron® 人工血管,自 1952 年应用以修复主动脉瘤以来在修复大直径血管方面极其成功(Blackemore 和 Voorhees Jr.,1954)。最早的人工血管是以当时商品纤维 Vinyon-N 用手工制作的,该织物与聚合物相同,与现在仍然临床使用的 PET 平织人工血管的制作技术相似。在那些初期的人体试验之后,PET 人工血管也得到迅速改进

(DeBakey,1958),直到现在,聚合物仍是制造人工血管的最广泛使用的材料。

目前应用于临床的 PET 人工血管是用约 10μm 直径的熔融挤压成型聚合物多纤维丝,经针织或平织而来的(图 4-5a 和 b)(King 等,1981)。制造的管状人工血管的直径为 6～30mm。此等织物极其牢固,抗撕裂,且手术医生易于缝合及操作。未经涂层的人工血管可用高压消毒、氧化乙烷气和 γ 射线等方法安全地灭菌,而机械性能不致发生明显改变。

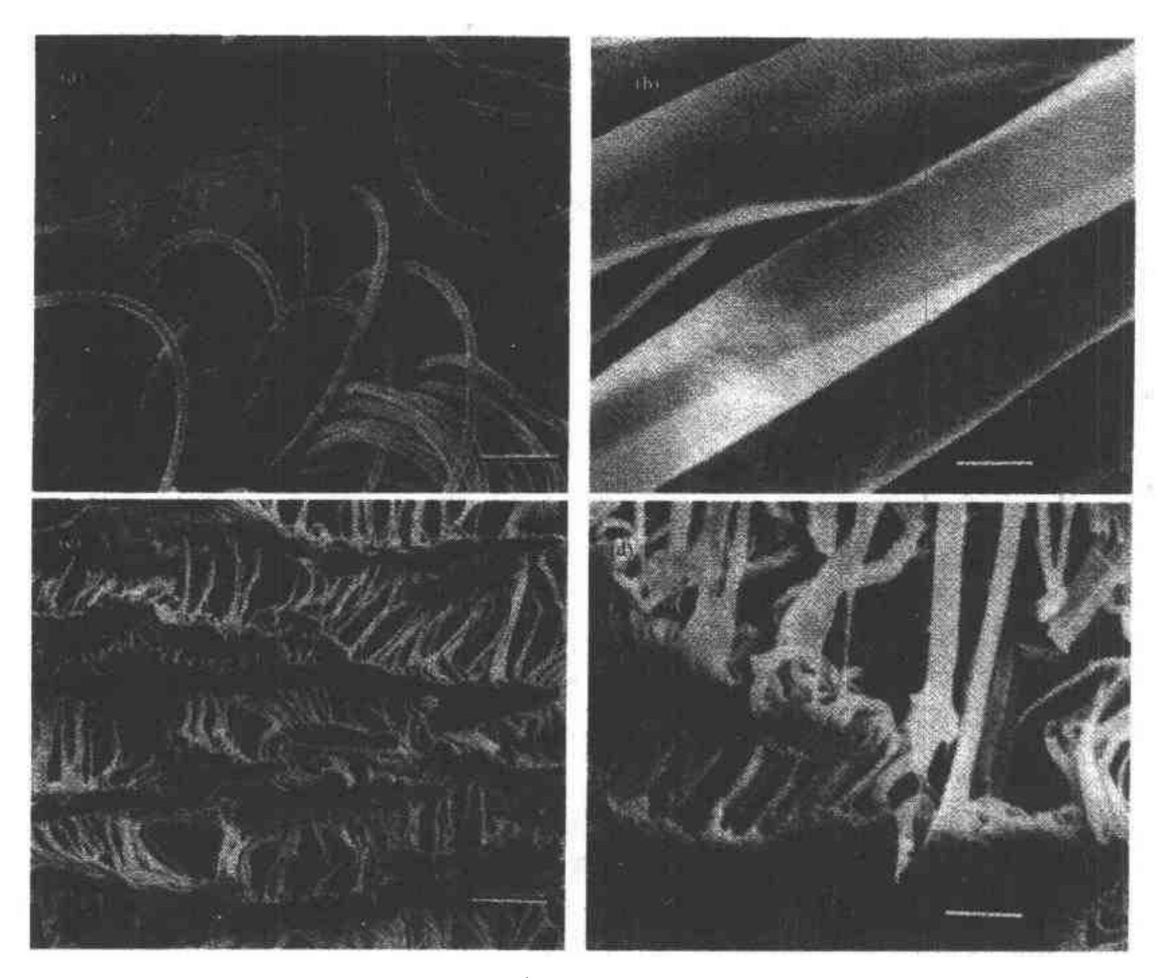


图 4-5 典型的 PET 针织的拉绒血管移植物材料的扫描电镜图:(a)线段＝10mm,(b)线段＝100mm,显示拉绒表面疏松排列的纤维及在针织物负荷部分较致密的卷曲丝。下方的图示(c)线段＝12mm,(d)线段＝1.2mm,典型的 PTFE 人工血管材料的表面显示致密的聚合物结构和较细的相互连结的细丝

• p. 154 •

PET 人工血管技术的发展受限于编织技术的改变,而不对聚合物基本组成进行修饰改性。技术的改变是在织物织成后,用热压定型方法做成手风琴样皱纹,使手术医生方便操作,且能防止人工血管纽结。由于其屈伸性可在纵向做一定延伸,使其更适用于人工血管。制成分叉的人工血管,可使血流由单个血管中流通分至两个远端血管,如同腹主动脉分成二个髂动脉的人工血管。在设计改进方面,改善了宿主组织长入人工血管管腔和管腔外表面的质量,并引入了表面编织技术或拉绒法以及多孔、低密度针织技术(Wesolowski

等,1966)。相对的非多孔致密的平织人工血管(类似于早期的 PET 移植物)仍继续用于植入后即刻不渗血的场合,这样就不必由手术医生使用任何中间的处理步骤。

目前移植的大多数 PET 人工血管都是多孔的人工血管,在植入前需“预凝”,以防止在植入后大量血液自材料渗出而丢失。一般的方法是在即行植入之前用新抽出的自体血液凝在人工血管内腔表面,使多孔人工血管内腔材料的表面填满纤维蛋白,同时栽种血小板和红细胞。其它的预凝方法是以商品人白蛋白充满人工血管内腔表面,然后以短时的蒸汽灭菌使蛋白交联。最近有些制造者在制造时,对人工血管用人血清白蛋白(Sigot-Luizard 等,1984)、明胶和胶厚涂层,因而免除了手术医生在手术时对人工血管进行预凝的需要。很多外科医生认为涂层方法还有另外的优点,即改善了 PET 人工血管的血栓形成性,并在植入人工血管后促使细胞长入材料。究竟哪一种方法更好还不清楚,而且过去和现在植入的大多数的 PET 人工血管都是用自体血液预凝的。

近 40 年来人工血管的经验,PET 人工血管在用于置换主动脉或髂动脉保持了可靠性、耐久性和通畅性的最佳记录,大多数作者报道长期通畅率高于 95%(Rutherford,1989),此材料的机械衰竭或破裂极为罕见。然而,以此材料制成的人工血管在用于修复小的外围血管时,效果并没有那样好。直径小到 4mm 内径的 PET 人工血管也曾用过,但成功率极低,因早期发生血栓或其后由于人工血管与人体血管吻合部位新内膜增生而阻塞。导致失败的原因有纤维蛋白极易生成和血小板沉积于 PET 纤维,以及植入材料引起的慢性炎症反应,这类炎症可能是发生新内膜增生的因素。

膨体聚四氟乙烯(ePTFE)

· p. 155 ·

未经修饰的膨体聚四氟乙烯(PTFE 或 Teflon®)为一坚固的憎水性无孔性聚合物,化学性能比较惰性,但在生物学意义上其惰性并不必要。目前的技术是用此聚合物使之具有孔性制成管形、柔韧的人工血管,最初于 70 年代早期制成,并期望能制成有效的小直径人工血管。将熔融延伸的 PTFE 管,经加热和机械延伸以改变其壁的结构产生大孔、非平织织物,其透壁间隙空间占有很高的比率。这一结构由多层短的、连锁的、环向的聚合物实体束(结)形成,这些结连接在一起,并有无数的细丝束(纤丝)呈纵向排列且与结垂直(图 4-5c 和 d)。研制的人工血管,其节的间距为 5～90μm,尽量制成最适血液相容性和内皮附着性,目前临床用的人工血管的平均节间距离为 30μm。拉伸成多孔的 PTFE 称为膨体聚四氟乙烯(ePTFE),文献中也常用商品名称,如:Gore-Tex®,Impra®,Vitagraft®甚至用未修饰的聚合物 Teflon®这一名称。

ePTFE 制成的人工血管直径为 4.5～30mm,其形态有逐渐变细的和二分叉的二种。此材料十分柔韧,易于缝合和操作,但和 PET 相似,主要没有弹性。这种人工血管不渗血,所以不需预凝血或施以任何涂层材料,但在植入后的即刻常有少量血清自此材料渗出。现在的人工血管极为耐用,能耐受突然增加到 3600mm Hg[1)]的压力。一个小的但令人讨厌的问题是 ePTFE 人工血管在植入后可经缝合的针眼延长渗血时间,这是因为这种人工血管在植入后缝合的针眼稍大一点时,材料不能在针眼周围收缩。

自从最初应用 ePTFE 人工血管后(Campbell 等,1976),就注意到它比 PET 人工血管

1mm Hg=133.322Pa。——译者注

有好几项潜在的优点。最明显的一个优点是用小直径的人工血管植入后，在接触血液的表面纤维蛋白和血小板沉积显然减少(Hamlin,1978)。不幸的是，这一理论的进展并没能明显地改善临床结果。大多数作者报道，在用 ePTFE 人工血管重建股和腘静脉至膝的远段时，长期通畅率不佳(Rutherbord,1989)。此外，ePTFE 人工血管与 PET 人工血管相比较，新内膜延入 ePTFE 人工血管壁要比在 PET 人工血管中见到的少得多，在近吻合处新内膜增生减少这一点也说明没有任何优于 PET 人工血管之处。然而不管这些经验如何，目前抢救下肢在没有其它人工血管可用之时，最广泛应用的材料仍是 ePTFE，且在血液透析时通常植人 ePTFE 人工血管用作动静脉瘘。

· p. 156 ·

聚丙烯

最近用浇注型或挤压的聚丙烯以及氟化乙丙烯共聚物(FEP)做了几种人工血管，因此类材料具机械刚性和相当的生物相容性，可给 ePTFE 和 PET 制作的人工血管提供机械支持和防其被压缩。有一项用处是将此材料粘接于人工血管的外面做成螺旋型外支架，用于跨过关节或扭结或压缩的其它部位。以 PET 人工血管用于此目的时，可以不采用通常为减少植入时扭曲所采用的环形皱纹，因该皱纹明显地干扰了人工血管内壁血流途径。聚丙烯在血管移植物中的其它用途为制成刚性的 PET 织物覆盖支撑无缝线的腔内移植物吻合环。上述两种情况，聚丙烯均不能用在与血液接触上。

聚氨酯

最近的研究是在探索生物材料性质的重要作用，它包括人工血管设计中表面能、适应性、表面电荷和生物吸收性。对于血管愈合、组织与生物材料的相互作用作了大量研究工作，看来在近期，没有能使小直径人工血管发生明显改进的材料，大多数讨论用于小人工血管的材料可能是聚氨酯。聚氨酯通常为多相嵌段共聚物，由“硬”和“软”的节段交替嵌段组成(Lelah 和 Cooper,1986;Ito 和 Imanishi,1989)。硬的节段由聚合的脂肪族的或芳香族的二异氰酸盐加扩链剂构成，扩链剂是二醇、二氨或水。软段由羟基聚酯或聚醚构成。含有氨酯和尿素的聚合物为聚氨酯尿素，而只含有氨酯的聚合物称为聚氨酯。“硬”和“软”的链段之间的化学稳定性使相分离为“硬”的亲水和“软”的憎水链段。硬的玻璃态是分散在非晶或半晶体区域中。硬的微区作为多功能的交联位点和加强填充物，赋予材料高模量和高弹性性质。

· p. 157 ·

用于心血管假体的某些聚氨酯(包括 Biomer®,Tecoflex®,Pelethane®等)的化学性质，见表 4-2。其它聚氨酯如 Cardiothane®其成分为制造商的专利，但据知 Cardiothane®是含有一些聚二甲基硅氧烷的一种聚氨酯嵌段共聚物。聚氨酯的优点为具有较好的血液相容性及弹性，做为假体可与宿主动脉相适应。根据选用的聚氨酯类型，可采用多种多样的处理方法。应用熔融挤压、注射成型、浸液成型、干喷湿织、静电纺织、相转化喷涂等技术可制成管状假体。不幸的是此类聚合物(尤其是用以制成的多孔性假体)在活体中发生不易控制的降解，为一持续未解决的问题。水解降解可在醚键或氨酯键发生。一般来说，与聚酯氨酯相比，聚醚氨酯不太容易水解。其它应注意的为：(1)在材料内或邻近植入物的组织上经常发生钙化，前者为内部钙化，而后者为外部钙化；(2)用二异氰酸盐可能有肿瘤生成。然

而,用合成材料制作小直径人工血管的一些最好的实验结果,是用聚氨酯材料做成的人工血管,这就说明了为什么仍然热衷于将这一材料应用于人工血管。

4.4.1.2 人工血管展望

很多血管外科医生似乎都认为近期小直径人工血管明显的进展,是研究现有的人工血管材料表面种植内皮细胞技术。他们着力于这一问题的细胞生物学方面研究,试验了最适宜的因素如细胞在体外增殖技术,即加入蛋白附着因子,如纤维粘连蛋白以及如何在植人前将丰富收集的内皮细胞层置于人工血管上等(Herring,1987;Jarrel 等,1991)。目前正在研究一种新的方法是对人工血管表面进行化学修饰,掺入特异性细胞附着肽序列,如 RGD 或 REDV(Hubbell 等,1991)。

表 4-2 聚氨酯

	硬链段		软链段
	二异氰酸酯	扩链剂	
Biomer®	MDI[a]	EDA[b]	PTMG[c]
Pellethane®	MDI	1,4-丁二醇	PTMG
Tecoflex®	MDI	1,4-丁二醇	PTMG
Mitrathane®	氧化 MDI	R-二胺	PTMG

a MDI:4,4′-二苯基甲烷二异氰酸酯。

b EDA:乙二胺。

c PTMG:聚亚丁基乙二醇。

4.4.2 人工心瓣

自 60 年代初,第一个心脏内机械瓣植人人体以来,人工心瓣已广泛用于临床(Harken 等,1960;Starr 和 Edwards,1961)。此类装置用于代替因退化性疾患或感染而损伤了的人体心瓣,上述疾患导致瓣口变窄(狭窄)或瓣的单向血流性质受损(闭锁不全)。目前用的人工心瓣分两大类即机械人工心瓣和生物人工心瓣。

• p. 158 •

机械人工心瓣由刚性环(一般由金属制成的)形成瓣环的支撑架构成,在瓣膜的机制中作为瓣叶启闭的底座。这一支撑环也作为加工的定位或附着点,这对于保持瓣叶的启闭是必需的,围绕着支撑环附有一可用线缝的缝合环,以便将人工心瓣固定到位。人工心瓣中瓣叶是惟一可以活动的部分,瓣叶有几种不同的结构,如转动的碟、自由浮动的碟(由一宽松的支架系统保持其启闭)转动于支架上的遮板和置于笼架内的球形瓣等,机械瓣的主要优点是机械方面极其可靠,可长期维持置换的心瓣。缺点为有较高的血栓生成,患者需用抗凝剂来防止瓣上凝血,产生栓塞并发症。此外,一些老的设计由于对血液的机械创伤而易溶血,或因其瓣叶太大难于手术植入。

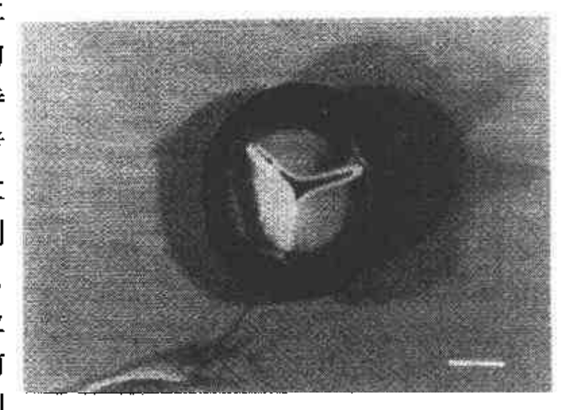


图 4-6 牛心包制人工心瓣。聚对苯二甲酸乙酯的缝合环涂以 ULTI 碳(包碳瓣)(线段=10mm)

60 年代初开始用尸体同种移植物以及自体结缔组织如心包、筋膜或肺血脉瓣。目前的生物性入工心瓣是用牛或猪的异种组织制成的。这些设计与机械人工瓣相似,有一环形的缝合环和一刚性的瓣环支架,但构成闭合机制的瓣叶是采制的或由戊二醛处理的完整

的猪心瓣或由戊二醛处理的牛心包平片制成(图 4-6),它有几点优于机械瓣,即大小紧凑,对血流的阻抗低、减少溶血。然而最重要的是生物瓣比机械瓣的血栓生成少,应用时可不必全身抗凝。但不幸的是,它在长期植入资料中,显示出明显的缺点,主要问题是在植入数年后生物瓣机械强度减弱,并有钙化退化性变化。已报道应用聚合物支持瓣叶,改进戊二醛固定技术、抗钙化剂处理等办法以克服缺点,但这些修饰的效果尚未经证实。此外,用生物瓣的经验表明,与机械瓣相比,生物瓣材料本身易于感染以致组织部分发生降解,引起瓣叶穿孔或营养分解而衰竭、瓣叶碎片栓塞和形成败血栓子。此外大多数人工心瓣感染是由于植人时污染或植入后菌血症,有些则因供体动物的心瓣在固定时未完全灭菌而植入带菌的猪心瓣(Starek,1987)。

· p.159 ·

用做人工心瓣材料的两项主要要求为血液相容性和耐久性。人工心瓣的血液相容性可分为溶血和血栓生成。溶血性可能与机械性能设计的关系大于所用材料,血栓生成则与机械设计和与血液接触面的化学组成都有关系。为了避免人工心瓣材料形成血栓,做了大量研究,虽然也得到了相当的改善,然而血栓积聚、栓子形成和全身抗凝仍是现有人工心瓣存在的问题。

在活体中经亿万次搏动血流周期所需要的长期耐久性,仍是很多人工心瓣(甚至最新的人工心瓣设计)发生失败的根本问题。然而总的来说,目前的机械设计中机械衰竭极为罕见。即使是生物组织人工心瓣中较常发生的衰竭,也是以缓慢进展的方式发生的,并不是立即威胁生命的。

目前用于制造人工心瓣的 4 种主要材料为:金属、聚合物、裂解碳和生物异种组织。

4.4.2.1 金属

大多数人工心瓣设计中,金属用于制作瓣环的刚性支架,在瓣膜闭合时瓣叶座血液流经途径中最狭点的血液接触表面、支架和控制瓣叶的支撑系统。当前很多心瓣设计中采用的碟形瓣叶也是由金属制造的。所用的金属为高度抛光的钛合金(如钛-铝-钒)或 stellite (钴、铬、钼合金)。近年心瓣设计中与金属物件有关的机械衰竭是由于金属支架与金属瓣环的焊接点折断。最新的技术是由一整块金属制造支架和瓣环,可有效地解决这一问题。金属表面发生血栓生成的问题在金属表面抛光后得到了很好的解决,在某些机械人工心瓣,接触血液的表面可用裂解碳包膜(见下面 4.4.2.5 小节)。

4.4.2.2 有机硅橡胶

有机硅橡胶(silicone elastomer 常称为 silastic)在人工心瓣中的一个重要用途是制作球形瓣,用于置入笼架的单个球瓣设计,此种瓣于 60 年代开始应用,一直没有改变。应用这些早期的合成材料的主要问题是在应用早期就出现脂质体吸附,导致球瓣膨胀最终变粘或破碎。这一失效常突然发生,导致心瓣阀门功能不能胜任和球瓣碎片的栓塞而威胁生命。以后研制合成的有机硅橡胶聚合物能防止发生上述问题,因而这种瓣设计仍是今天较为普遍植用的人工心瓣(Starek,1987)。

4.4.2.3 聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)

在很多人工心瓣中针织的 PET 织物用于覆盖缝合环的半刚性聚合物核心以及没有

瓣活动功能的其它表面和期望由内皮细胞或纤维组织覆盖的地方。这一材料相对的血栓生成性质似乎与产生小栓子，尤其是在植入后不久产生的有关，但一般可以全身抗凝予以很好的控制。由于组织覆盖材料的进展，这一问题则已趋于解决。此织物不用于承担负荷处，因而机械失效已不成其问题。在从前比较老的设计中，此材料用于覆盖保持瓣叶位置的支架，在该处受到持续的磨蚀，但现在的设计中此织物已不再用于该位置。

4.4.2.4 聚四氟乙烯(PTFE)

PTFE 和 PTFE 与 PET 的复合物在目前一些瓣的设计中，应用于一些非关键部位。此材料有两个主要用途，在市售的人工心瓣中用于制成针织物以覆盖缝合环和瓣的其它部分，这与 PET 织物的应用相同且与之有相同的成功之处与局限性。PTFE 制成半刚性的平环也用于缝合环的可缝合架构，而且经证明是耐久和不易撕裂的。这一材料在心瓣修复方面的其它应用属于试验阶段，如用 ePTFE 片制作柔韧的瓣叶，其设计与用心包制成的生物瓣相似，以及将 ePTFE 缝合材料用于瓣膜重建以修复破裂的腱索。

4.4.2.5 碳

依碳原子排列的不同而存在各种形态如金刚石、石墨和乱层结构碳。石墨中，碳原子以强有力的共价键相连，形成大而平的近乎完美的六角形排列。乱层结构碳为不完整的六角形晶体晶格含有空的晶格位的准结晶结构。乱层结构碳中各层间不完全的联结，使晶格产生连锁以免各层滑动，并产生此材料的耐磨性质。乱层结构碳适用于心血管的应用是由于：(1)极佳的血液相容性和组织相容性；(2)耐疲劳和耐磨；(3)高断裂强度和相对低的弹性模数(Haubold 等，1981)。根据所用的制造方法，乱层结构碳可分为各类型：(1)热解碳和低温各向同性(LTI)碳；(2)真空-蒸气沉积和超低温各向同性(ULTI)碳；(3)玻璃状碳。很多种机械人工瓣瓣叶的涂膜，例如笼架球瓣(DeBakey 型)、碟架瓣(Beall Jude 型)或倾斜的碟瓣(Björk-Shiley 或 St. Judo 型)，通常都用乱层结构碳涂膜。在专用的高温炉内(约 1500 C)将欲涂膜的石墨于迅速移动的液化床上，由热解的碳氢化合物气体为石墨涂膜。尽管此温度比较高，但这样沉积的碳称为低温各向同性碳(LTI)。然后在应用之前将包膜的碟形瓣高度抛光。

一些人工心瓣制造商也用乱层结构碳给对热比较敏感的材料与血液的接触面(如覆盖缝合环的织物)包膜(Omnicarbon®，Pericarbon®)，和在瓣座暴露的金属用喷涂技术包以 ULTI 碳。在这方法中将被包膜物置于有石墨靶的高真空室中。等离子束将石墨的碳分子分离，并喷涂在移动的生物材料上。用此技术，可在室温操作使乱层结构碳沉积。订定出适当的喷涂参数，几乎任何一种材料都能包一薄层乱层结构碳(薄于 1μm)，因而能增强被包材料的血液相容性和组织相容性，而不改变其机械性能。ULTI 除用于人工心瓣外，正在评估其做为 ePTFE 和 Dacron 移植物涂层优缺点。目前涂层方法的惟一缺点是价格太高和方法过于复杂。

玻璃碳是由初步的聚合物前体在真空熔炉(2000 C)左右中慢速热解去除挥发的成分后碳化而成，它已不再用于人工心瓣。

4.4.2.6 异种移植组织

过去对用作人工心瓣的尸体同种移植物组织用非固定的方法处理和保存，如冰冻干燥和浸于抗菌素溶液中，所有这些心瓣(生物人工心瓣)都有早期退化和钙化的问题，这或许与异源组织免疫排异有关。目前制造生物人工瓣的异种组织都是用戊二醛固定处理，这一方法的目的是既使组织灭菌又使其无免疫原性。如上所述，这一方法已有明显改进，但没能去除组织瓣的退化、钙化、感染和机械衰竭等问题，然而以更近代方法制备的异种移植物组织的耐久性，普遍认为在很多应用中是可接受的。用于制作生物人工瓣的特异性组织源一般为完整的猪主动脉瓣或牛心包平片，该平片可缝在一起制成二尖瓣和三尖瓣。

4.4.3 心脏辅助装置

目前有三种设计的装置，在患者心脏手术、心肌梗死、心肌炎或心肌病后心排出量过低时，用以暂时加强或替代心脏泵血功能。在某些病例中用来"过渡到心脏移植"为给患者赢得时间以待找到合适的供体。在其它病例中此装置仅用做支持之用直到患者自身的心肌度过短时损伤后得以恢复。所有这些装置都由下列部分构成：复杂的电机械能源和位于体外与血泵连接的全部或部分植入的控制部件，在多数情况均连以空气驱动管路。此等装置以其应用目的和手术方式的不同而有某种程度的差异，但共同的问题为此装置与血液接触部分有血栓生成，除少数以电能驱动的实验设计外，其余的装置都需要有一个经皮的驱动管路或导管，而在所有长期植入装置中，这一管路或导管都会发生严重感染并发症(Kantrowitz，1988)。如不能充分地解决这两个问题，则妨碍了用机械装置长期而满意地代替心脏功能。

4.4.3.1 主动脉内气囊泵

目前，已经成功的广泛应用临床的惟一心脏辅助装置，是主动脉内气囊泵(IABP)。此装置的植人部分具有拉长的聚氨酯气囊，该气囊装在较硬的导管上与体外驱动和控制系统联接。气囊经过外周大动脉插人，经中心固定到降主动脉上，刚好在主动脉末梢。采用心电图或血压变化的信号则可使气囊与患者自身心脏节律或人工心脏起搏器节律同步，使气囊充气和放气。将气囊放气周期定时在与患者心脏开始收缩相一致，由于减少了后负荷或左心收缩时必须克服的阻力，可明显增加心脏排出量。主动脉瓣闭合后，气囊立即充气，使反搏的能量施于系统，加强了舒张压并改善舒张血流(特别是输至冠状动脉的血流)。IABP 装置的主要问题是在材料上难于防止气囊上凝血块和栓子的形成。此困难是气囊维持的患者需要了解全身抗凝的原因以及与 IABP 有关的很多并发症的来源。与此装置有关的其它并发症包括感染在内，可能与装置的结构及经皮的位置更为有关，而与任何特殊生物材料的关系较小。

4.4.3.2 心室辅助装置

IABP 装置与患者心脏相连，其作用是通过减少后负荷而帮助血液向前流动；而心室辅助装置(VAD 或左心室辅助装置 LVAD)与患者心脏平行工作，常常是完全代替心脏工作，而不是加强其排出量。这些装置具有泵室装在一个硬外壳里，常衬以聚氨酯囊，该囊直

接受空气压缩或由电机或空气驱动的膈膜压缩(图 4-7 和图 4-8)。泵室以金属或聚合物管与人工血管材料相组合与患者血管系连接。泵所装的阀一般为标准的人工心瓣,以建立泵循环。虽然很多装置可以完全植入(除驱动连接部分以外),大多数采用所谓的"体旁"位置,泵室位于患者胸腔之外,以较短的大直径管路经皮肤与血管系统相连。VAD 可用于只辅助一侧心室(常常辅助左心室),或用两个 VAD 各自单独辅助一侧心室。

• p. 163 •

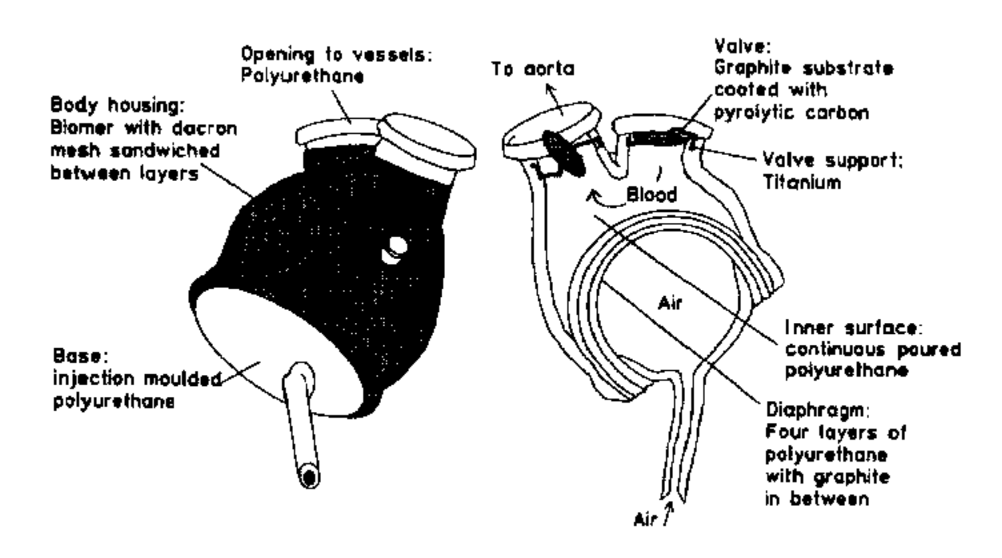


图 4-7 早期全人工心脏在人体中试验所用心室辅助装置泵的模式图

有少数设计是用于完全植入型的(一般地说驱动管路不能植入),甚至有些是永久替代患者心脏的,称之为"全人工心脏"(TAH)。然而人和试验动物长期植入的经验都表明,所有的 VAD 装置最终均会发生不可避免的感染(DeVries,1988)。这一困难的解决,需要设计全植入型的能源,或者更为困难的是,研制驱动管路进入皮肤处有效的抗细菌密封技术。此外,需要改善泵壳的外表面与组织的结合,以及改进其它大的植入部件。后来的某些试验设计是对全植型能源装置正在进行评价。此种能源可用电场通过皮肤以诱导充电,去除了永久性驱动管路自外部环境进入患者体内的需要。如此设计是否能解决感染问题则尚未证实。



图 4-8 典型的心室辅助装置泵囊,以 Biomer® 成型,用于电能驱动的全人工心脉(线段=10mm)

• p. 164 •

VAD 和 TAH 装置遇到的另一个严重的生物材料问题是栓子扩散(最重要的是扩散至脑),栓子来源于血液与泵囊接触而的血

栓以及血路中任何地点形成堵塞的血凝块。已研究了几种不同的泵囊设计，但未能满意地解决这一血液相容性问题。一种设计是根据下述理论：最好的血液相容性的表面是用较为惰性的蛋白凝结物(或内皮细胞)覆盖的囊。根据这一设想，用织物结构的 Biomer®构成(表 4-2)以促使自体纤维蛋白自然的覆盖，或用织物结构的聚烯烃橡胶制囊，其表面覆以戊二醛交联的明胶予以"生物化"。另一种囊的设计是用极为光滑和高度血液相容性的表面，尽量使泵囊腔附着的材料减少，从而有效地避免血栓和与泵有关的栓塞。根据此法制的囊是用丁基橡胶夹于两层非织物结构的Biomer®中，内层的聚氨酯层覆以极纯、无硅的硅酮膜。在人工血管中采用多孔材料表面达到长期改善血液相容性的方法不适于制泵囊，因为需防止血液通过材料扩散出来损害泵的机械和电器部件。

影响目前应用泵囊的另一个血液相容性问题是钙化，这可能与聚合物囊在负荷下反复多次挠曲致表面发生微裂有关。现在对此现象尚无明确的理解，也无法加以解决，这一问题并不限制 VAD 的短期应用，而且一般不会引起像感染和栓塞那样严重的并发症。

用于 VAD 和 IABP 装置的材料有多种聚合物和金属，根据其物理性质所选用的材料并非都是生物材料。此装置的很多内部机制根本不与血或组织接触，此章中不予讨论。下面所讨论的材料是直接与宿主组织(包括血液)接触，或是组成装置整体的一部分而与组织接触。

聚氨酯

嵌段、聚醚聚氨酯弹性体，典型的为 Biomer®，具有膨松的或光滑的表面用作多种 VAD 的泵囊和输入管。泵囊用浸渍法经溶剂挥发而制成。之所以选用这些材料在此部位，关键在于它们可制成耐久、可挠曲的膜。此外，这些材料的血液相容性至少与可用于此目的的其它合成材料一样好。在某些设计中聚氨酯泵囊或膈膜用石墨纤维加强。聚氨酯泵囊还未解决的问题包括：在膨松的聚合物上过多蛋白和细胞新内膜(或假新内膜)的聚积，可能与疲劳引起的微裂有关的钙化，以及可损伤电驱动的全植入型人工心脏电路的水渗透。此类聚合物的另一种为 Cardiothane®(新的名字叫 Avcothane®)，是含有聚二甲基硅氧烷的聚氨酯嵌段共聚物被广泛应用于制作 IABP。

橡胶

丁基橡胶用于制造某些泵囊，可制成极不渗透的、耐久的囊，囊内衬以聚氨酯或生物相容性更好的衬以交联明胶的聚烯烃橡胶。

硅胶

硅酮弹性体(有机硅橡胶)管路用做 PET 人工血管材料的外部支撑，制成某些 VAD 的输出和输入管路，此聚合物在使用中不与血液接触。"超纯"无二氧化硅的硅酮则用于制作某些聚氨酯泵囊的平滑和不粘附的衬里。

聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)

PET 人工血管材料广泛用于 VAD 装置与血液接触的部分，即泵与患者血管之间输出和输入口的连接接口。PET 纤丝也用于载血的金属连接器腔内植绒物。在此应用中，

PET纤丝包以聚氨酯膜，以便吸附凝结自体蛋白形成一个惰性覆盖层。PET植绒也用于大结构部件，如泵外壳的表面，当此部分完全植入后，得以改善其与宿主组织的一体性。在其它应用中PET毛毡袖套或"钮扣"覆盖驱动管路的经皮部分，该部位紧挨在患者皮肤的内侧，管路连接着完全植入的泵，如此可以改善管路周围组织的一体性，并防止细菌沿材料表面侵入。

其它结构用聚合物

各种刚性的、结构材料经机械加工或铸造成外壳用于各种泵，因为很多这类装置是不准备完全植入的。环氧化物浸渍、芳香聚胺(Kevlar®)、聚碳酸酯和聚砜，以及更为传统的植入材料，如聚氨酯(Pellathane®)和钛，都用于这种目的。用于这方面的环氧化物常为环氧氯丙烷和双酚A。

• p.166 •

金属

各种钛合金是用于制造刚性的、可植入的，与血液或组织接触的外壳或管路的主要金属，极其坚固、抗腐蚀和具生物相容性。

用于VAD和IABP的未来生物材料

从生物材料发展的观点来看，面对这些心脏辅助装置的主要问题是需要改善接触血液部分的血栓生成性。用以短时应用的装置如IABP和大多数VAD，提高气囊或泵囊表面的血液相容性或用改进的非血栓生成性的或抗血栓生成的材料可以很好的达到目的。长期应用的全人工心脏以及人工血管中，考虑到防止血栓和栓子并发症，最大的愿望为在血液接触部分建立功能性内皮细胞衬里(Lelkes和Samet，1991)。

4.4.4 心脏起搏器

患者自身的心肌收缩活性或电传导功能障碍或不可靠时，心脏起搏器是给心脏提供电刺激以激发心室(有时为心房)收缩的装置。60年代初用于临床的第一个全植入型心脏起搏器是比较简单的脉冲发生器，以固定的速率和电输出功率运作，不管患者自身内在的节律如何。在应用后立即对起搏器其能源和电路进行一系列的重大改进，使其功效和可靠性能保持多年的极好记录。较新型的起搏器不仅能监控患者的心电活性，并能在需要的时候提供时机恰当的刺激，还能提供大量尖端的功能，如心房和心室的序贯起搏、根据运动水平的生理信号反应而自动调节起搏率、将此装置的心电记录进行远程报告，在植入自动转复器/除纤颤器(AICD)时，自动提供除颤电流，以校正威胁生命的心率不齐(Saksena等，1990)。此外，目前的装置能经皮肤以无线电频率信号发生器对之进行再编程序，以调节其全部输出功率、电感知和其它功能。如今起搏器一般可植入10年以上，唯一需行手术置换的指征为电池耗竭或刺激导线失效。

• p.167 •

目前的起搏器设计为在一激光焊接的金属盒内装有电池和脉搏发生器，并有一或二个能置换的外连导线接头。每一导线都能感知和刺激电极两用。导线为多丝的线埋于聚

合物绝缘鞘内并连接金属电极以备长期施于心肌。在某些情况下，导线可附着于心脏的外面，但大多数都是经锁骨下静脉引入右心置于心肌间隙放置电极。脉冲发生器/电池装置一般植入患者前胸皮下。

自从采用心脏起搏器以来，它的发展在安全性、效果和多方面用途上已经有了明显的改善，而所有这些进步几乎都与电子技术有关。虽然其进步令人瞩目，但有几个重要问题进展不大，其中包括起搏器导线所用生物材料和宿主组织间的相互作用。这些问题之一是血栓形成于导线绝缘鞘并产生栓子的问题，发生率虽低，但始终未能解决。另一有关导线绝缘的问题是其材料有裂开的趋势，在某些例中引起刺激电源短路和起搏器不能可靠地起搏心脏。最后一个问题是所有的起搏器电极材料在接触心肌部位都有某种程度的纤维增生，不仅与材料有关也与施于界面的刺激电流幅度有关。在某些情况下，纤维增生的扩展足以引起导线的电阻增加，因而缩短了起搏器电池的寿命并可能引起衰竭。最近的一种设计，采用甾体抗炎药自多孔电极端内基质释放出来的办法试图减少因电极植入后即刻发生的急性纤维增生。

与某些其它心血管假体不同，用于心脏起搏器设计的生物材料比较少，大多数制造厂商仅用钛、铂合金、硅酮和聚氨酯制造与血和组织接触的部件。

4.4.4.1 硅酮

硅酮弹性聚合物（有机硅橡胶）为最初选做起搏器导线绝缘体的材料。虽然它仍是被认可的材料，但现在已大多为聚氨酯所替代。有机硅橡胶仍继续用于导线连接器和软的尖端，以保护电极不损伤心肌（在最通常的静脉导线中应用）。

4.4.4.2 聚氨酯

聚氨酯（Pellethane®）由于其改善血栓生成和极好的耐久性，已替代硅酮做绝缘导线。此外，聚氨酯绝缘的导线可制成较硅酮导线直径更小的导线，且与其它多根导线很少发生粘贴和拖曳邻近的导线。

4.4.4.3 钛

钛是装放起搏器电池和脉冲发生器电路的盒套的主要材料。激光焊接的钛盒套主要解决老起搏器设计中经常发生的渗漏问题。钛比不锈钢好，因其生物相容性比较好，且在活体中能抗电流腐蚀。

· p. 168 ·

4.4.4.4 铂合金

目前起搏器导线的电极部分是用铂或铂铱合金制成。选用这些材料是因它们具有生物相容性和抗电流腐蚀。

4.5 人 工 胰

糖尿病是胰脏分泌胰岛素的内分泌细胞减少所致，因而血糖浓度远高于正常范围。经

常注射胰岛素可大体控制血糖水平。然而，血糖得不到精密控制，便会发生远期并发症，如失明和心、肾衰竭等。研究了很多方法以期控制血糖(表 4-3)。所谓的开路系统，并不依据其随时的血糖水平控制血糖，而闭路系统则是依据实时的血糖水平控制血糖。但后者构造颇为复杂，能做到更好地控制血糖。

表 4-3　植入性人工胰

一、开路系统
1. 植入型泵
(1) 恒定速率
(2) 程序控制速率
2. 聚合物基质控制释放
二、闭路系统
1. 仿生人工胰(泵、胰岛素贮存器、葡萄糖传感器)
2. "智能"型聚合物基质控制释放
3. 杂化型人工胰
(1) 血管内
(2) 血管外

4.5.1　开路系统

4.5.1.1　植入型泵

一种治疗糖尿病的方法是植入装有胰岛素的微型泵(Buchwald 和 Rohde, 1987; Buchwald 等, 1989)，泵可分为恒定率和程序控制胰岛素泵两种。目前这两种都在用于糖尿病患者。

恒定流速泵

此等泵为双室的碟型装置，内装不会耗竭的可挥发的液体和能源。这类泵的一个典型例子是 Infusaid®泵，有一个中空的钛制碟，该碟由能自由活动的鼓分为二室(图 4-9)，输入液放在第一室中。氟碳化物液体置于第二室中，该化合物在生理温度(体温)时产生的蒸气压高于大气压，输入液由于其压力的推动流经一系列滤膜、流量调节阻力装置和硅胶制导管。根据测定毛细管流限制器用适当长度的毛细管以预选确定流率。泵的外壳是钛制，部分覆以有机硅橡胶。泵也有聚四氟乙烯、聚丙烯和不锈钢的部件。

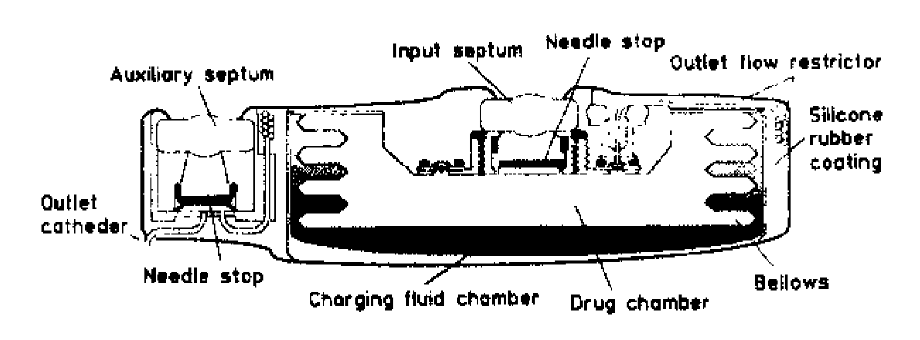


图 4-9　Infusaid®泵模式图

程序控制的胰岛素泵

已经研制了各种类型的程序控制移植型泵，如 Medtronic DAD 或 Siemens Promedos ID-1(Buchwald 和 Rhode, 1987)。这些泵都有密封的、可涨缩的钛制室，用经皮针穿过有机硅橡胶自行密封隔膜可使该钛室充满或排空。由逐步驱动的蠕动泵将输入液导出。程序控制是用微处理机(微型计算机)，能源是由锂电池提供。医生以无线电频率信号在人工胰装置外部借助程序机，即可用非侵入方法对微处理机进行程序控制。

植入型胰岛素泵与生物材料相关的主要问题是胰岛素的稳定性问题，随着放置时间的推移，胰岛素有形成聚积或不溶性沉淀的趋向，这将堵塞通道而必须取出泵。

已有报道在胰岛素溶液中加入稳定剂(如甘油)，以增加在贮存器中胰岛素的稳定性

(Buchwald 和 Rhode,1987),植入型胰岛素泵的其它并发症是由于宿主组织粘附而导致管道堵塞、导管断裂、电池泄漏和由经皮再注入胰岛素时所致的感染,虽然极少发生,但也很可怕。

4.5.1.2 聚合物基质控制的释放

胰岛素能从乙烯乙酸乙烯酯共聚物(EVA)等各种聚合物系统中缓慢释放(Langer 和 Peppas,1981;Brown 等,1986;Langer,1990)。除缺乏反馈控制外,聚合物基质控制的释放系统具有一个不能补充的有限负荷量。新的装置必须定期的植入,因而限制了此系统在人体中的应用。

4.5.2 闭路系统

4.5.2.1 仿生人工胰

仿生人工胰的葡萄糖传感器连接着可以程序控制的胰岛素泵。目前仅有体外系统如:Biostator 葡萄糖控制器(Kunschen 等,1982;Pfeifer,1988),曾应用于人体数小时,或至多数天。现今,植入型葡萄糖传感器的长期稳定性,以及小型化问题仍然是应用中的限制因素(Armour 等,1990)。生物传感器一般由下列各部组成(a)检出器,如电极、光纤装置或一灵敏的半导体元件;(b)传感器,如酶或受体蛋白;(c)选择性膜,将功能性部件与外环境隔开(Guilbeau 等,1987;Wingard 和 Ferrance,1991),已研制了两类葡萄糖传感器(化学的和光学的)。在化学的传感器中,将一薄层葡萄糖氧化酶固定或包埋在电化学传感器上或其附近(Clark,1987)。葡萄糖氧化酶的高度特异性促进了下列反应:

· p.170 ·

$$葡萄糖+O_2 \longrightarrow 葡萄糖酸+H_2O_2$$

一般产生的 H_2O_2 则被电位计电极或安培计电极检测到。一高密度、薄层的固定化酶,可使葡萄糖在此活性层的扩散速度成为反应速度的决定因素。

光学传感器的作用原理是由荧光的右旋糖酐和葡萄糖竞争的与固定化的凝集素结合(Schultz,1986)。凝集素是有结合位点的蛋白,这些位点能被糖基的特异序列所识别。光纤维可测出荧光的变化,而该变化与结合在凝聚素上的葡萄糖量成比例。

酶的稳定性,膜孔淤塞,组织对电极的反应,以及在活体中测定的困难都阻碍了光学传感器在活体中应用数周以上的可靠性,因此阻碍了闭路型人工胰的植入。

4.5.2.2 "智能"聚合物基质控制的释放

已有报道,将传感机制应用于聚合物基质控制胰岛素的释放(Horbett 等,1984;Langer,1990)。此类系统中的一种方法是胰岛素在聚合物基质中,由于 pH 下降其溶解度和释放量增加,使得 H_2O_2 因葡萄糖氧化酶的作用而增加。这些方法都处于早期试验中。除了载有量有限以外,糖基化胰岛素的比例或生物活性和抗原性问题,都必须在应用于人体前加以解决。

4.5.2.3 杂化人工胰或生物人工胰

杂化的装置是有胰岛素分泌组织(Largerhans 胰岛)包以合成的半透膜组成,该膜保

护移植的组织防止宿主免疫系统发生排异反应。有几篇关于该系统的综述(Goosen 等，1987;Colton 和 Avgoustiniatos，1991)。葡萄糖是由胰岛β的细胞感知的，然后由该细胞释放适量的胰岛素。同种组织和异种组织均可应用，此法的详细叙述见后面生物人工器官一节。

4.6 人 工 肝

人工肝的概念有缓慢的进展为治疗急性肝衰带来希望。目前研究的系统包括将有毒分子通过半透膜透析出去的体外血液净化系统、毒素固定于化学吸附剂的体外生化反应器或以酶的作用对血液中产生的特异性产物，进行解毒的体外生化反应器(Chang，1986)和杂化人工肝。在杂化人工肝装置中，血流通过肝细胞、肝片或供体动物的整个肝脏(Uchino 等，1988)(参见 4.8 节)。

· p.171 ·

4.7 神经导向通道

成年哺乳动物的神经断裂后能够再生。自神经残断的近端生长的轴延伸过损伤的部位，直到神经残留断端的远端并与日的器官联结。现代的外科技术使得手术医生能将损伤不太严重的神经末端重新连接起来。可将严重损伤的神经置入合成材料制的管型通道，引发并促进神经再生并恰当的连接起来，特别是在神经残端相距一段，不能做端端吻合术时可用上述方法(图 4-10)。已报告在各种动物模型以及人体中，用惰性金属或聚合材料用上述方法使周围神经再生(Weiss，1944)，较长段的神经缺损必须用特殊理化性质的管路搭桥。虽然已用很多材料进行试验(表 4-4 和 Fields 等的综述，1989)，但尚未确证出最恰当可用的导管。因此这些装置仍在研究阶段。

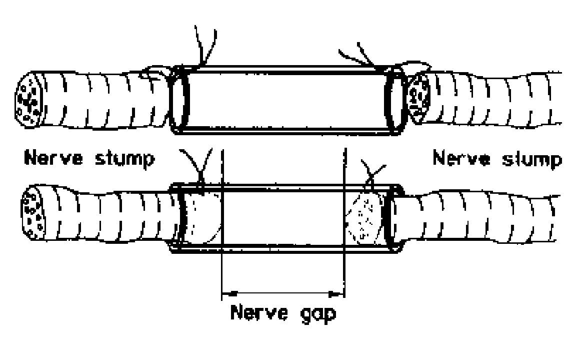


图 4-10 神经导向通道模式图

表 4-4 制作神经导向通道的组成

1. 惰性聚合物管	
有机硅橡胶(Silicone elastomer，SE)	Lundborg 等，1982
聚乙烯(Polyethylene，PE)	Madison 等，1988
聚氯乙烯(Polyvinyl chloride，PVC)	Scaravilli，1984
聚四氟乙烯(Polytetrafluoroethylene，PTFE)	Valentini 等，1989
2. 选择性渗透管	
硝基纤维	Bassett 等，1989
聚丙烯腈聚氯乙烯共聚物(PAN PVC)	Uzman 等，1983
胶原	Archibald 等，1991
膨体聚四氟乙烯(ePTFE)	Young 等，1984

续表 4-4

3. 可再吸收的聚合物管	
聚羟基乙酸(Polyglycolic acid,PGA)	Molander 等,1982
聚乳酸(Poly-l-lactic acid,PLLA)	Nyilas 等,1983
聚酯	Henry 等,1985
胶原	Archibald 等,1991
4. 带电荷管	
聚偏氟乙烯(Polyvinylidenefluoride,PVDF):压电的	Aebischer 等,1987
聚四氟乙烯(PTFE):驻极体	Valentini 等,1989
5. 营养因子释放管	
乙烯乙酸乙烯酯共聚物(EVA)	Aebischer 等,1989b

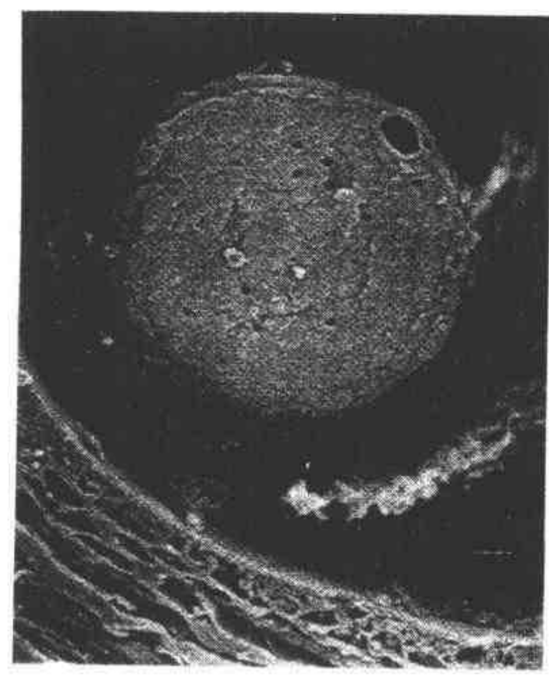


图 4-11　小鼠坐骨神经再生于半渗透性引导通路的扫描电镜图

4.7.1　渗透性

由控制导引管膜的透析性可获得有助于神经再生的环境(Uzman 和 Villegas,1983)。通过半渗透性的聚丙烯腈,聚氯乙烯膜管再生的神经较通过不能渗透或完全渗透性膜管再生的神经其形态上更为正常(图 4-11)。看来渗透选择性范围很是重要,引导通路管膜分子量在 50 000 道尔顿(Dalton)者结果最好(Aebischer 等,1989a)。这些效果可能通过控制外部创伤愈合和内部再生环境之间的交换来达到。

4.7.2　营养因子的释放

给神经组织提供适当的化学信号也可引发或促进神经再生过程。化学工程的进步已能制造可维持和控制释放大分子的管状假体(Aebischer 等,1989b)。应用乙烯乙酸乙烯酯共聚物制成,并可释放出生长因子或营养因子的导管,可使长距离断伤的神经在动物模型中桥联起来。

4.7.3　电性质

使用带电荷的聚合物膜,也可加强外周神经的再生。研究中用金属电极连接于微型电池,并放置在有机硅橡胶管的两端,能加强啮齿动物周围神经再生(Zanakis,1988)。纯的PTFE 驻极体由于捕捉有单极电荷而显示有准永久性的表面电荷,聚偏氟乙烯(PVDF)压电聚合物是一类依靠动态机械变形在表面上产生瞬时性电荷的驻极体,此二类聚合物都可在动物模型中促进周围神经再生(Aebischer 等,1987;Valentini 等,1989)。

4.7.4 导向通道的展望

下一步应研制充填带有神经支持细胞(如施万细胞,Schwann cell)的生物和合成水凝胶的聚合物袖套(参见生物人工器官)。

4.8 生物人工器官

生物人工器官或杂化人工器官是指用活细胞或组织与合成的生物材料联合并用,以代替身体的一部分器官或功能的人工器官。从叙述的观点可以区分"免疫隔离装置"和"相互作用装置"。考虑到即将到来的新一代人工器官,这些装置仍处于研究开发阶段。

4.8.1 免疫隔离装置

· p.173 ·

免疫隔离装置的特点为采自同种或异种的功能反应细胞,由于选择性渗透膜的保护在生理上避免了个体的免疫排异。半透膜孔径的大小足够使营养物和缺少的生物活性分子扩散通过,而不能使抗体或免疫细胞通过。植入聚合物包囊的内分泌组织则可据宿主环境的体液信号调节其激素释放。已研究了很多内分泌组织(包括朗格汉斯胰岛)用半透膜予以免疫保护治疗糖尿病(Chick 等,1977;Lim 和 Sun,1980:Altman 等,1986;Sullivan 等,1991),用脑下垂体组织治疗垂体功能低下(Hymer 等,1981),甲状旁腺组织治疗甲状旁腺功能低下(Aebischer 等,1986;Fu 和 Sun,1989),胸腺治疗免疫缺陷(Christenson 等,1988)。最近,此方法已用于神经组织治疗神经退化性疾患,如帕金森病(Aebischer 等,1988;1991b)。

在叙述上可区分用免疫隔离膜或不用此等膜以接触血管系统的两类装置。血管内型:移植的组织培养于管型半透膜外,此装置植入后作为心血管系统的分流,受体的血液在管膜内流动。血管外型:移植的组织用选择性渗透膜进行包埋,此种装置置于血管系统之外,如皮下组织、腹腔或植在某器官的间质中。

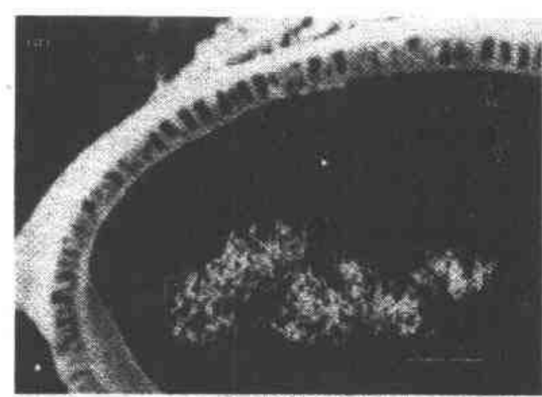
4.8.1.1 血管内植入体

在植入时,将细胞注入移植装置的血管外室,该装置具有螺管形、管形的半渗透膜装在环形的聚丙烯或聚碳酸酯外壳中(Sullivan 等,1991)。膨体 PTFE 人工血管接到管状膜的两端。在植入此装置时,经有机硅橡胶孔隙将组织种入细胞室,需要时可经这些开口再度种人组织。用于血管内装置的膜与用于血液透析的是相同的,但为了减少凝血的发生,内径应等于或大于 6mm。尽管有抗凝疗法,在中空纤维内形成凝血仍为人体中长期应用此法的主要限制。在大型动物的胰岛素模型实验的同时(Sullivan 等,1991),在糖尿病病人中用体外系统显示了此法的可靠性(Galletti 和 Altman,1984)。

除血栓闭塞外,还有其它因素影响血管内移植组织的活性。由于氧和营养物质扩散不足而形成坏死核心的大块聚集物,可以用各种水凝胶(包括琼脂)包埋小细胞簇的方法加以预防(Sullivan 等,1991)。

4.8.1.2 血管外植入体

在血管外植入体中，移植组织的细胞用选择性膜进行包埋时，其活性受到膜性质的影响。控制宿主组织对聚合物植入物的反应(该反应有损于营养素的扩散)，是此方法获得成功的关键因素。因而所用的聚合物系统必须是具有优良生物相容性的。植入物易于取出回收，是另一重要临床因素。已报道几种根据不同的工程技术区分的聚合物包囊的制作方法。一般按其几何形状即微包囊和大包囊来区分。微包囊是薄的球形、半渗透性聚合物膜包着小的细胞簇(图 4-12b)。微包囊具有扩散的理想形状，因而使包囊的组织有适当的活性。然而，在用高分子电解质时，此包囊难于取出回收，且机械性能脆弱。大包囊是将细胞或细胞簇包之于选择渗透性的中空纤维内(图 4-12a)，由于中空纤维是热塑料制作的，故易于取出回收，机械性能稳定，然而扩散性能不如微包囊(尤其是当包囊的组织趋于形成大块聚集物时)。



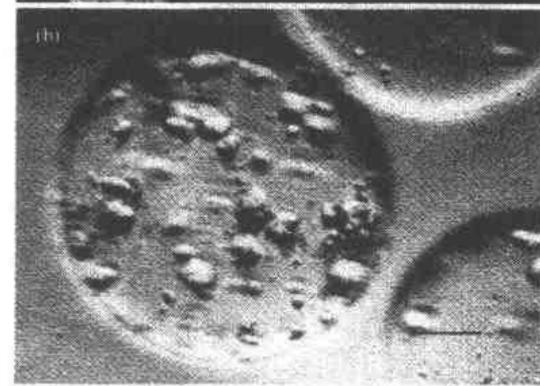


图 4-12 (a) PC12 细胞包囊于中空纤维的扫描电镜图；(b)PC12 细胞在-海藻酸盐-溶素微包囊内的倒置显微镜图

包囊形成

微包囊是由双相系统经乳化方法制作或在聚合物溶液中用同轴气流进行分散以挤压法制成(Lim 和 Sun，1980；Goosen 等，1985)。最近有报道应用了二者联合的方法(Dupuy 等，1988)。此法为在憎水溶液中挤出亲水性溶液。大包囊是以以下两种方法之一制成：将细胞置入已制成的中空纤维中，然后封闭中空纤维的两端(Aebischer 等，1988)，或在挤压形成中空纤维的同时将细胞封装于中空纤维中(Aebischer 等，1991a)。

根据所用的聚合物性质，可用相反电荷的高分子电解质或用界面反应制成包囊膜。水溶性的高分于电解质和不溶于水的热塑塑料是所用的两种主要聚合物。

水溶性系统(高分子电解质)

包囊膜是由两种弱的高分子聚合物间离子键或氢键形成的—— 一般是酸性聚糖，如海藻酸或改性纤维素，和阳离子的聚氨基酸，如聚赖氨酸或聚鸟氨酸(Lim 和 Sun，1980)，也可用阴离子和阳离子间的聚氨基酸，如甲壳质形成膜(McKnight 等，1988)。最近研制了一种合成的聚阴离子膜(聚磷腈 polyphosphazene)(Bano 等，1991)。高分子电解质技术，具有避免使用有机溶剂的优点。然而，包囊的机械性能和稳定性差。实际上，包埋细胞是利用带有电荷的高分子电解质与多价反离子作用形成凝胶，然后将另一个含有反离子聚电

解质吸附在含有固定化细胞的基质上。

不溶于水的系统(热塑性塑料)

用热塑性塑料制作的包囊在机械性能和化学性能上更为稳定。将细胞置于自制好的中空纤维中,在湿的状态下封闭中空纤维的两端是不可靠的,这是这一技术的障碍。用挤压(coextrusion)法可避免这一问题。活细胞可同时挤进形成的中空纤维中心(Aebischer 等,1991a)。而有机凝胶完整地封入各个管状的大包囊中。以热塑塑料制作膜可用此方法,只要非溶剂部分可与有机溶剂混合以便于挤压。由于非溶剂是组织培养的介质,有机溶剂必须是能与水混合的。聚丙烯腈及其与聚氯乙烯的共聚物、聚砜、醋酸纤维素溶于如二甲亚砜、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺是可用于此技术的例子。在热塑塑料微囊形成过程,有机溶剂与细胞间的毒性作用是极难避免的(Dawson 等,1987;Mallabone 等,1989;Crooks 等,1990),但在制作大包囊时,溶剂毒性是能避免的。在大包囊制作时,由于聚合物快速沉淀脱水收缩和内腔系统可能有较高的压力,因而,驱使溶剂迅速流出聚合物包囊之外。通过控制非溶剂和聚合物溶液的流动或用机械力施加于形成的纤维上,可将中空纤维的两端封闭。最近报道了一个新的技术,它对丙烯酰胺基光化聚合,可在亲水凝胶周围形成预聚物(Dupuy 等,1988)。

4.8.2 相互作用装置

"相互作用装置"中聚合物作为模板以支托细胞,而在移植的细胞与宿主间没有屏障。典型的例子是皮肤细胞种于人工皮(Bell 等,1991),内皮细胞种于人工血管(Jarrell 等,1991)和神经胶质细胞种于神经导引通路(Guénard 等,1991)。最近报道了将软骨细胞和肝细胞种于可吸收的聚合物基质上(Cima 等,1991)。

4.9 致　　谢

感谢 Jan Monsarrat、Ludmila Rodos 和 Armando Signore 的秘书事务帮助。

4.10 参考文献

Aebischer, P., Russell, P. C., Christenson, L., Panol, G., Monchik, J. M., Galletti, P. M. (1986), *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 32*, 134–137.

Aebischer, P., Valentini, R. F., Dario, P., Domenici, C., Galletti, P. M. (1987), *Brain Res. 436*, 165–168.

Aebischer, P., Winn, S. R., Galletti, P. M. (1988), *Brain Res. 448*, 364–368.

Aebischer, P., Guènard, V., Brace, S. (1989 a), *J. Neurosci. 9*, 3590–3595.

Aebischer, P., Salessiotis, A. N., Winn, S. R. (1989 b), *J. Neurosci. Res. 23*, 282–289.

Aebischer, P., Wahlberg, L., Tresco, P. A., Winn, S. R. (1991 a), *Biomaterials. 12*, 50–56.

Aebischer, P., Tresco, P. A., Winn, S. R., Greene, L. A., Jaeger, C. B. (1991 b), *Exp. Neurol. 111*, 269–275.

Albersheim, P., Darvill, A. G. (1985), *Scient. Amer. 253*, 58–64.

Altman, J. J., Houlbert, D., Callard, P., McMillan, P., Solomon, B. A., Rosen, J. J., Galletti, P. M. (1986), *Diabetes 35*, 625–633.

Archibald, S. J., Krarup, C., Shefner, J., Li, S. T., Madison, R. D. (1991), *J. Comp. Neurol. 306*, 685–696.

Armour, J. C., Lucisano, J. Y., McKean, B. D., Gough, D. A. (1990), *Diabetes 39*, 1519–1526.

Bano, M. C., Cohen, S., Visscher, K. B., Allcock, H. R., Langer, R. (1991), *Biotechnology 9*, 468–471.

Bartlett, R. H., Drinker, P. A., Galletti, P. M. (1971), in: *Advances in Cardiology*. Basel: S. Karger, 6.

Bassett, C., Campbell, J. B., Husby, J. (1959), *Exp. Neurol. 1*, 386–406.

Bell, E., Rosenberg, M., Kemp, P., Gay, R., Green, G. D., Muthukumaran, N., Nolte, C. (1991), *ASME Journal Biomech. Engineering 113*, 113–119.

Bellhouse, B. J., Bellhouse, F. H., Curl, C. M., MacMillan, T. I., Gunning, A. J., Spratt, E. H., Mac Murray, S. B., Nelema, J. M. (1973), *Trans Am. Soc. Artif. Intern. Organs 19*, 72–79.

Billmeyer, F. (1962), *Textbook of Polymer Science*. New York: Wiley-Interscience, pp. 253–259, 265, 278–285.

Blagg, C. R. (1983), in: *Renal replacement of renal function by dialysis:* Drukker, W., Parsons, F. M., Maher, J. F. (Eds.). Boston: Martinus Nijhoff, pp. 611–629.

Blakemore, A. F., Voorhees Jr., A. B. (1954), *Ann. Surg. 140*, 324–334.

Brinsfield, D. E., Hopf, M. A., Geering, R. B., Galletti, P. M. (1962), *J. Appl. Physiol. 17*, 531.

Brown, L., Munoz, C., Siemer, L., Edelman, E., Langer, R. (1986), *Diabetes 35*, 692–697.

Buchwald, H., Rohde, T. D. (1987), *Implantable Pumps*. Philadelphia: J. B. Lippincott Company.

Buchwald, H., Rohde, T. D., Kernstine, K. (1989), *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 35*, 5–7.

Campbell, C. D., Brooks, D. H., Webster, M. W., Bahnson, H. T. (1976), *Surgery 79*, 485–493.

Carrel, A., Guthrie, C. G. (1906), *Surg. Gynecol. Obstet. 2*, 266.

Chang, T. M. S. (1986), *Int. J. Artif. Organs 9*, 285–288.

Chenoweth, D. E. (1984), *Artif. Organs 8*, 281–288.

Chenoweth, D. E., Cheung, A. K., Henderson, L. W. (1983), *Kidney Int. 24*, 764–769.

Chick, W. L., Perna, J. J., Lauris, V., Law, D., Galletti, P. M., Panol, G., Whittemore, A. D., Like, A. A., Colton, C. K., Lysaght, M. J. (1977), *Science 197*, 780–782.

Christenson, L., Aebischer, P., Galletti, P. M. (1988), *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 34*, 681–688.

Cima, L. G., Vacanti, J. P., Vacanti, C., Ingber, D., Mooney, D., Langer, R. (1991), *ASME Journal Biomech. Engineering 113*, 143–151.

Clark, L. C. (1987), *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 33*, 837–840.

Clowes Jr., G. H. A., Hopkins, A. L., Nevell, W. E. (1956), *J. Thor. Surg. 32*, 630–637.

Colton, C. K., Avgoustiniatos, E. S. (1991), *ASME Journal Biomech. Engineering 113*, 152–170.

Crooks, C. A., Douglas, J. A., Broughton, R. L., Sefton, M. V. (1990), *J. Biomed. Mater. Res. 24*, 1241–1262.

Dantowitz, P., Borsany, A. S., Delbert, M. D., Snider, M. T., Scherler, M., Lipsky, M. H., Galletti, P. M. (1969), *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 15*, 138–143.

Dawson, R. M., Broughton, R. L., Stevenson, W. T. K., Sefton, M. V. (1987), *Biomaterials 8*, 360–366.

De Bakey, M. E., Cooley, D. A., Crawford, E. S., Morris, G. C. Jr. (1958), *Ann. Surg. 24*, 862–869.

De Vries, W. C. (1988), *JAMA. 259*, 849–859.

Douglas, M., Burnbaum, D., Eiseman, B. (1971), *Arch. Surg. 103*, 89–95.

Dupuy, B., Gin, H., Baquey, C., Ducassou, D. (1988), *J. Biomed. Mater. Res. 22*, 1061–1070.

Fields, R. D., Le Beau, J. M., Longo, F. M., Ellisman, M. (1989), *Progress in Neurobiology 33*, 87–134.

Floege, J., Granolleras, C., Shaldon, S., Koch, K. M. (1988), *Contr. Nephrol. 61*, 18–26.

Friedman, L. I., Richardson, P. D., Galletti, P. M. (1973), *Blood oxygenator testing and evaluation, Part II: Procedures and results*. Report NIH-69-2047-2.

Fu, X. W., Sun, A. M. (1989), *Transplantation 47*, 432–435.

Galletti, P. M., Altman, J. J. (1984), *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 30*, 675–677.

Galletti, P. M., Hopf, M. A., Peirce, E. C. (1962), *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 8*, 47.

Galletti, P. M., Snider, M., Silbert-Aidan, D. (1966), *Med. Res. Eng. 5(2)*, 20–23.

Gejyo, F., Homma, N., Suzuki, Y., Arakawa, M. (1986), *New Engl. J. Med. 314*, 585–586.

Goehl, H., Konstantin, P. (1986), in: *Hemofiltration:* Henderson, L. W., Quellhorst, E. A., Baldamus, C.

A., Lysaght, M. J. (Eds.). Berlin: Springer Verlag, pp. 42–82.
Goosen, M. F. A. (1987), *CRC Critical Reviews in Biocompatibility 3,* 1–24.
Goosen, M. F. A., O'Shea, G. M., Gharapetian, H. M., Chou, S., Sun., A. M. (1985). *Biotech. Bioeng. 27,* 146–150.
Gregory, J. C., Parra, R. O., Purcell, M. H. (1988), *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 34,* 987–999.
Gristina, A. G. (1987), *Science 237,* 1588–1595.
Gross, R. E., Bill Jr., A. H., Peirce II, E. C. (1949), *Surg. Gynecol. Obstet. 88,* 689–701.
Guénard, V., Morrissey, T. K., Kleitman, N., Bunge, R. P., Aebischer, P. (1991), *Exp. Neurol.,* in press.
Guilbeau, E. J., Clark, L. C., Pizziconi, V. B., Schultz, J. S., Towe, B. C. (1987). *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 33,* 834–837.
Hamlin, G. W., Rajah, S. M., Crow, M. J., Kester, R. C. (1978), *Br. J. Surg. 65,* 272–276.
Harken, D. E., Soroff, H. S., Taylor, W. J., et al. (1960), *J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 40,* 744–762.
Haubold, A. D., Shim, H. S., Bokros, J. C. (1981), in: *Biocompatibility of Clinical Implant Materials:* Williams, D. F. (Ed.). Boca Raton: CRC Press, Vol. 2, pp. 1–42.
Henry, E. W., Chiu, T. H., Nyilas, E., Brushart, T. M., Dukkes, P., Sidman, L. (1985), *Exp. Neurol. 90,* 652–676.
Herring, M. (1987), *Endothelial Seeding in Vascular Surgery.* Orlando: Grune & Stratton, Inc.
Hoenisch, N. A., Kerr, D. N. S. (1983), in: *Replacement of Renal Function by Dialysis:* Drukker, W., Parsons, F. M., Maher, J. F. (Eds.). Boston: Martinus Nijhoff Publishers, pp. 106–141.
Horbett, T. A., Ratner, B. D., Kost, J., et al. (1984), in: *Recent Advances in Drug Delivery Systems:* Anderson, J. A., and Kim, S. M. (Eds.). New York: Plenum Press, pp. 209–219.
Hubbell, J. A., Massia, S. P., Desai, N. P., Drumheller, P. D. (1991), *Biotechnology 9,* 568–572.
Hymer, W. C., Wilbur, D. L., Page, R., Hibbard, R., Kelsey, R. C., Hatfield, J. M. (1981), *Neuroendocrinology 32,* 339–349.
Ito, Y., Imanishi, Y. (1989), *CRC Critical Reviews in Biocompatibility 5,* 45–104.
Jarrell, B. E., Williams, S. K., Garibaldi, D., Talbot, C., Kapelan, B. (1991), *ASME Journal Biomech. Engineering 113,* 120–122.
Kantrowitz, A. (1988), ASAIO Primers in Artificial Organs, *Ventricular Assist Devices.* Philadelphia: J. B. Lippincott Company.
Karlson, K. E., Dennis, C., Westover, D. E. (1951), *Surgery 29,* 678–696.
Kazatchkine, M. D., Nydegger, U. E. (1982), *Prog. Allergy 30,* 193–234.
Khanna, R., Oreopoulos, D. G. (1985), *Artificial Organs 8,* 1–6.
King, M., Blais, P., Guidon, R., Prowse, E., Marcois, M., Gosselin, C., Noel, H. P. (1981), in: *Biocompatibility of Clinical Implant Materials:* Williams, D. F. (Ed.). Boca Raton: CRC Press, Vol. 2, pp. 177–207.
Kishimoto, T., Yoshihara, H., Yamagami, S., Sugimura, T., Maekawa, M. (1986), *Blood Purification 4,* 208.
Klinkmann, H., Falkenhagen, D., Smollich, B. P. (1985), *Contr. Nephrol. 46,* 174–183.
Kolff, W. J., Berk, H. T. J. (1944), *Acta. Med. Scand. 117,* 121–134.
Kolobow, T., Bowman, R. L. (1963), *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 9,* 238–243.
Kunschen, F. R., Taillens, C., Galletti, P. M., Hauf, E., Hahn, Ch. (1982), *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 28,* 236–239.
Langer, R. S. (1990), *Science 249,* 1527–1533.
Langer, R. S., Peppas, N. A. (1981), *Biomaterials 2,* 201–214.
Lelah, M. D., Cooper, S. L. (1986), *Polyurethanes in Medicine.* Boca Raton: CRC Press.
Lelkes, P. L., Samet, M. M. (1991), *ASME Journal Biomech. Engineering 113,* 132–142.
Lim, F., Sun, A. M. (1980), *Science 210,* 908–910.
Lonsdale, H. K. (1982), *J. Membr. Sci. 10,* 81–181.
Lundborg, G., Dahlin, L. B., Danielsen, N., Gelberman, R. H., Longon, F. M., Powell, H. C., Varon, S. (1982), *Exp. Neurol. 76,* 361–375.
Lysaght, M. J. (1988), *Contr. Nephrol.. 61,* 1–17.
Lysaght, M., Samtleben, W., Schmidt, B., Gurland, H. J. (1985), in: *Therapeutic Hemapheresis:* MacPherson, J. L., Kasprisin, D. O. (Eds.). Boca Raton: CRC Press, pp. 149–168.
Madison, R. D., Da Silva, C. F., Dikkes, P. (1988), *Brain Res. 447,* 325–334.
Mallabone, C. L., Crooks, C. A., Sefton, M. V. (1989), *Biomaterials 10,* 380–386.
McKnight, C. A., Ku, A., Goosen, M. F. A., Sun, A., Penney, C. (1988), *J. Bioact. Compat. Polym. 3,* 334–355.
Melrose, D. G., Bramson, M. L., Osborn, J. J., Gerbode, F. (1958), *Lancet 1,* 1050–1051.
Molander, H., Olsson, Y., Engkvist, O., Bowald, S., Eriksson, I. (1982), *Muscle & Nerve 5,* 54–57.
Mortensen, J. D., Berry, G. (1989), *Intern. J. Artif. Org. 12,* 384–389.
Nyilas, E., Chiu, T. H., Sidman, R. L., Henry, E. W., Brushart, T. M., Dikkes, P., Madison, R. D. (1983), *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 29,* 307–313.
Ono, K., Ikeda, T., Fukumitsu, T., Tatsukawa, R., Wakimoto, T. (1975), *Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc. 12,* 571.
Pate, J. W., Sawyer, P. N. (1953), *American J. Surgery 86,* 3–13.
Pearson, F. C., Weary, M., Bohon, J. (1982), *Prog. Clin. Biol. Res. 93,* 65–97.
Peirce, E. C. (1962), *Surgery 52,* 777–783.
Peirce, E. C., Mathewson, W. F. (1969), *Proc. Artif. Heart Prog. Conf.,* p. 409.
Peirce, E. C., Rogers, W. K., Dabbs, C. H., Rawson, F. L. (1961), *J. Tenn. St. M.A. 54,* 39–45.
Pfeiffer, E. F. (1988), *Artificial Organs 12,* 310–319.
Porter, C. H. (1988), *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 34,* 994–995, 1000–1003.

Pusch, W., Walch, A. (1982), *Angew. Chem. 21*, 660–685.

Richardson, P. D., Galletti, P. M. (1976), in: *Physiological and Clinical Aspects of Oxygenator Design:* Dawids, S. G., Engell, H. C. (Eds.). Luxembourg. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, p. 29–45.

Rutherford, R. B. (1989), *Vascular Surgery*. Philadelphia: W. B. Saunders Company.

Saksena, S. (1990), *Cardiology 77*, 181–194.

Scaravilli, F. (1984), *J. Anat. 139, 3*, 411–424.

Schultz, J. S. (1986), *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 32*, 705–710.

Shaldon, S., Deschodt, G., Branger, B., Granolleras, C., Baldamus, C. A., Koch, K. M., Lysaght, M. J., Dinarello, C. A. (1985), *Proc. EDTA-ERA 22*, 229–243.

Sigdell, J. E. (1986), *Nieren-Hochdruckkrankh. 15*, 63–67.

Sigot-Luizard, M. F., Domurado, D., Sigot, M., Guidoin, R., Gosselin, C., Marois, M., Girard, J. F., King, M., Badour, B. (1984), *J. Biomed. Mater. Res. 18*, 895–909.

Starr, A., Edwards, M. L. (1961), *Ann. Surg. 154*, 726–740.

Starek, P. J. K. (1987), *Heart Valve Replacement and Reconstruction*. Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc.

Stiller, S., Mann, H., Brunner, H. (1985), *Contr. Nephrol. 46*, 23–32.

Strathmann, H., Goehl, H. (1990), *Contr. Nephrol. 78*, 119–141.

Stromberg, R. R., Hardwick, A., Friedman, L. I. (1985), in: *Therapeutic Hemapheresis:* MacPherson, J. L., Kasprisin, D. O. (Eds.). Boca Raton: CRC Press, pp. 135–147.

Sullivan, S. J., Maki, T., Borland, K. M., Mahoney, M. D., Solomon, B. A., Muller, T. E., Monaco, A. P., Chick, W. L. (1991), *Science 252*, 718–720.

Tanishita, K., Nakano, K., Richardson, P. D., Galletti, P. M., Sugawara, M., Sakuri, Y. (1980), *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 26*, 561.

Thomas, J. A. (1959), *C. R. Acad. Sci. 248*, 291–294.

Timm, G. W. (1988), *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 34*, 996–998.

Trudell, L. A., Friedman, L. I., Kalzvan, M., Galletti, P. M., Richardson, P. D. (1972), *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 18*, 538–544.

Uchino, J., Tsuburava, T., Kumacai, F., Hase, T., Hamada, T., Komai, T., Funatsu, A., Hashimura, E., Nakamura, K., Kon, T. (1988), *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 34*, 972–977.

Uzman, B. G., Villegas, G. M. (1983), *J. Neurosci. Res. 9*, 325–338.

Valentini, R. F., Sabatini, A. M., Dario, P., Aebischer, P. (1989), *Brain Res. 480*, 300–304.

Van Noort, R., Black, M. M. (1981), in: *Biocompatibility of Clinical Implant Materials:* William, D. F. (Ed.). Boca Raton: CRC Press, Vol. 2, 79–98

Vincent, C., Revillard, J. P., Galland, M., Traeger, J. (1978), *Nephrol. 21*, 260–268.

Weiss, P. (1944), *J. Neurosurg. 1*, 219–225.

Wesolowski, S. A., Fries, C. C., McMahon, J. D., Martinez, A. (1966), *Surgery 59*, 40–56.

Wingard, L. B., Ferrance, J. P. (1991), in: *Biosensors with fiberoptics:* Wise, D. L., Wingard, L. M. (Eds.). Clifton: Humana Press, pp. 1–27.

Young, B. L., Begovac, P., Stuart, D., Goslow, G. E. (1984), *J. Neurosci. Methods 10*, 51–58.

Zanakis, M. F. (1988), *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 34*, 947–951

一般阅读资料

Buchwald, H., Rohde, T. D. (1987), *Implantable Pumps*. Philadelphia, PA: J. B. Lippincott Co.

Galletti, P. M., Brecher, G. A. (1962), *Heart-Lung Bypass*. New York: Grune & Stratton.

Kantrowitz, A. (Ed.) (1988), *ASAIO Primers in Artificial Organs: Ventricular Assist Devices* Vol. 3. Philadelphia, PA: J. B. Lippincott Co.

Lelah, M. D., Cooper, S. L. (1986), *Polyurethanes in Medicine*. Boca Raton, FL: CRC Press.

Sawyer, P. N. (1987), *Modern Vascular Grafts*. New York: McGraw-Hill.

Skalak, R., Fox, C. F. (Eds.) (1988), *Tissue Engineering* Vol. 107. New York: Alan R. Liss, Inc.

Williams, D. F. (1981), *Biocompatibility of Clinical Implant Materials* Vol. 1 and 2. Boca Raton, FL: CRC Press.

Williams, D. F. (1987), *Blood Compatibility* Vol. 1 and 2. Boca Raton, FL: CRC Press.

5 皮肤与神经再生材料
和细胞外基质的生物活性类似物

Ioannis V. Yannas

Fibers and Polymers Laboratory, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, U. S. A.

(孙 珊 译)

目 录

5.1 引言 …… 150

5.2 胶原-糖胺聚糖(GAG)接枝共聚物的合成 …… 153

5.3 共聚物基质的物化过程及特性 …… 156

5.4 生物活性和基质结构 …… 161

5.5 结论 …… 169

5.6 致谢 …… 171

5.7 参考文献 …… 172

符号与缩语表

A_A	所有孔的面积分数
L_L	孔线性分数
M_c	交联点间平均分子量
P_P	落入孔内所有测试点的分数
R	降解速率
v_2	干燥蛋白体积分数
V_1	溶剂摩尔体积
V_V	孔体积分数
α	拉伸样品长度与未拉伸样品长度之比(延伸比)
ρ	干燥蛋白密度
σ	平衡力
χ	特殊温度下特定聚合物-溶剂对的特征常数
B	条纹状胶原
CG	胶原-接枝-糖胺聚糖
ECM	细胞外基质
GAG	糖胺聚糖
IS	完整豚鼠皮
NB	非条纹状胶原
PDGF	血小板衍生生长因子
RS	再生皮肤

5.1 引　言

许多组织含有细胞和大量的非溶解性、非扩散性的细胞外基质(ECM)。在多细胞的系统中,这种 ECM 具有一定的刚性、强度,因此便具有一定的形状。尽管不同组织的 ECM 在结构和组成上有所不同,但这些基质基本上都是由不同含量的糖蛋白以及糖胺聚糖(GAG)组成的高亲水性大分子网络,其中糖蛋白有胶原、弹性蛋白、纤连蛋白、层粘蛋白、软骨粘蛋白等;GAG 包括透明质酸,6-硫酸软骨素,硫酸皮肤素及硫酸类肝素。通常,糖胺聚糖以共价贴附于蛋白核心(蛋白聚糖)上的多糖链的形式出现。ECM 的一些大分子组成物先在细胞内合成,再分泌到细胞外空间并进一步发生物理化学改变,例如发生大分子链的结晶或共价交联(Piez 和 Reddi,1984;Hay,1981)。

不同起源的两种细胞层之间的 ECM 通常被称作基膜或基板,如图 5-1 所示(Hay,1984;Darnell 等,1986;Loomis,1986;Trelstad,1984)。这种基膜在细胞进入功能单元的组织(形态发生)过程中肯定起到非常特殊的作用。因为在非常明确的发育模型中,用选择性酶处理将其除去,就会完全抑制形态发生(Darnell 等,1986)。在整个生命过程中,除在发育中遇特殊要求,基膜会在组织重建时降解、合成、再降解。在创伤修复中,基膜的重建还是一个非常活跃的过程(Loomis,1986)。上述的每一过程中,细胞都与基质紧密作用,而且

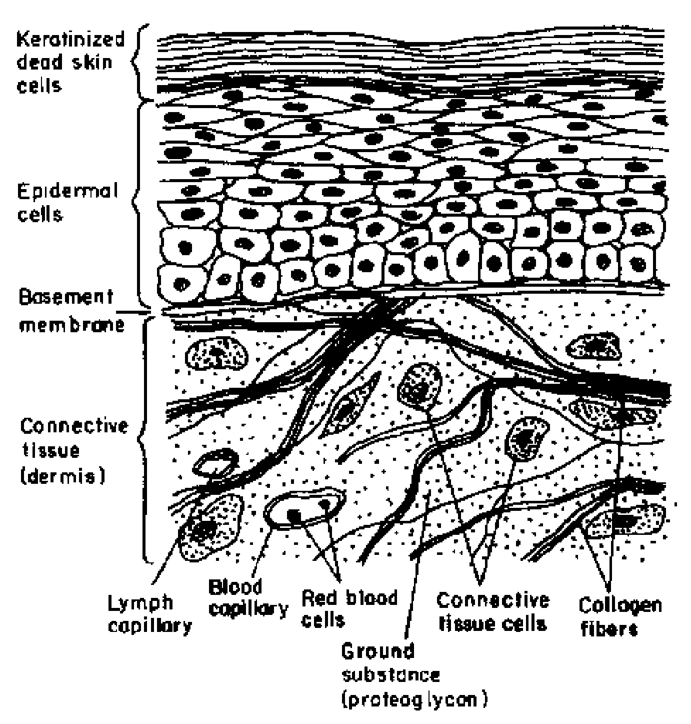


图 5-1　皮肤示意图,侧重在位于细胞组成的表皮和大部分非细胞组成的真皮之间的基膜部位。基膜是一种细胞外基质,它一般出现在不同组织交界处。基膜一词经常与基板一词互换使用,但有些作者还是对此有所区分,分别描述较多和较少的基质界面层数(经允许重绘自 Darnell 等,1986a)

可能反复作用。这些特殊的相互作用正被深入细致地研究并且止取得某些重要的进展(Piez 和 Reddi,1984;Hay,1981;Trelstad,1984)。然而关于发育过程中精确的分子水平上的机制还不很清楚,这些机制是构成关键的细胞-基质、细胞-细胞间相互作用的基础(Darnell 等,1986;Reddi,1984),其部分原因是由于无法得到很确定的具有生物活性的基质,用于研究中去(Reddi,1984)。

• p. 182 •

ECM 的化学类似物,为研究发育中的复杂过程提供了一种新的探测物。目前这种合成的类似物不外乎是:胶原与几种糖胺聚糖(GAGs)中的一种,形成的共价接枝共聚物,也就是 ECM 的化学复合物中最简单的模型。尽管如此,通过仔细控制交联密度,已经得到了能在组织酶作用下,在几天或几星期间降解的高分子网络。所以在发育和创伤修复过程中,基本的 ECM 瞬间状态就可被有意识地调节,从而便可以研究它对细胞-基质、细胞-细胞间相互作用的影响了。此外,通过控制孔的体积分数和平均直径可获得不同亲水程度的凝胶和延伸范围很宽的比表面。由于某种类型的细胞可以很紧密地与这些 ECM 类似物表面相互作用,因此给研究这样的系统提供了机会,该系统中与基质相互作用的细胞密度有一个很宽的变化范围。

上述 ECM 的化学类似物主要成分是胶原,这种纤维蛋白占据了脊椎动物体内总蛋白的 1/3 左右。一种不寻常的氨基酸组成和特征广角 X 射线衍射图,可以很清楚地将胶原与其它组织成分区分开来(Piez 和 Reddi,1984;Nimni,1988)。图 5-2 说明了胶原中不同水平的结构次序。胶原可以以相当纯的形式从结缔组织如牛皮、盘腱中提取出来,并可溶解于水溶性醋酸或其它溶剂中,它或以分开的三股螺旋大分子形式存在,或以含这些大分子的天然交联聚集体的悬浮颗粒的形式存在。其固态的复原既可通过溶剂蒸发,也可通过使用一种非溶剂使蛋白质沉降。所制备的重组胶原通常为膜、管、纤维或带状胶原。尽管早在 1943 年起(Schmitt,1985;Grillo 和 Gross,1962;Abbenhaus 等,1965;Chvapil 和 Holusa,1968;Rubin 和 Stenzel,1969),有些研究者就已经将胶原以膜或缝线的形式,用手术办法植入到体内,但随意重组的胶原与宿主组织间的相互作用是被动的,而且大部分三股螺旋的胶原,由其邻近的细胞分泌的胶原酶降解。

• p. 183 •

与随意重组的胶原相比,本综述中所提到的 ECM 胶原类似物是以活性和以高度专一的方式与细胞相互作用的。这种细胞是从邻近组织迁移到植入的类似物上的。这种再生模板或称简单模板已被用来辨别胶原的生物活性形态(Yannas,1988a)。在一确定的动物损伤处,通过其诱导组织再生的能力来加以认识该模型,而预先证明了在该损伤处组织再生不能自发产生。至少有 5 种参量可将模板与非生物活性胶原区分开来,即大分子网络的化学组成(胶原/GAG 比),大分子交联密度,范围在 1～1000μm 内的平均孔直径,高度结晶区中胶原的分数以及水的体积分数。前 3 种参量已经研究的很多,而且在植入前就可在样板上种上细胞,这样做的结果发现,其影响生物活性的能力与其物理化学调控一样强。

• p. 184 •

不同种类的组织、器官和肢体的再生情况很不一样。在两栖类动物中,如蝾螈和未成熟蛙,整个被砍掉的肢体都可再生(Wallace,1981)。而在另一种极端情况下,还未见到成

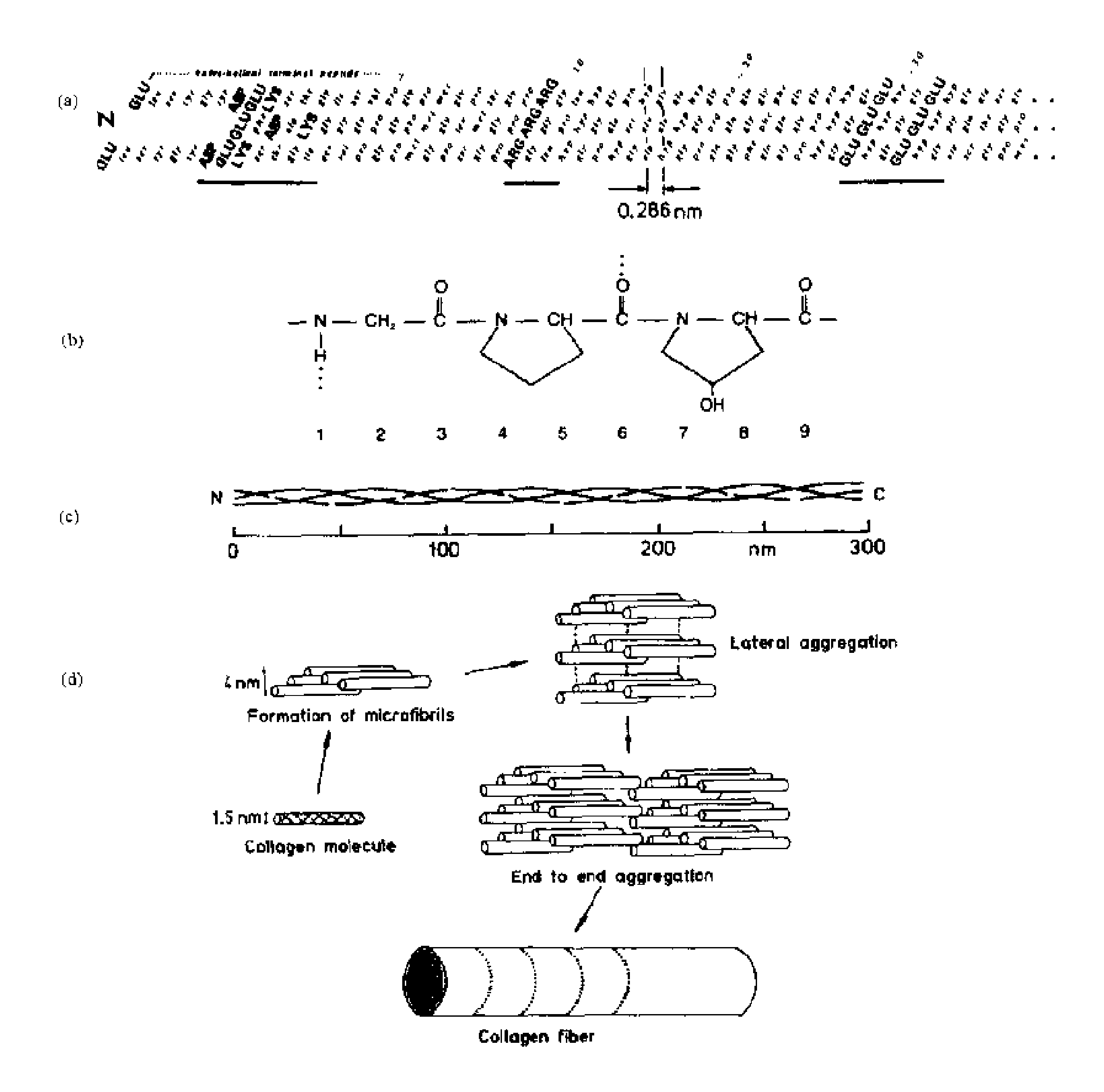


图 5-2　同其它蛋白质一样，胶原也可按不同水平的结构次序进行分类：(a) 一级结构-沿每条多肽链的完整的氨基酸序列。本例为 I 型小牛皮胶原三股链在 N 端的分子序列，图中所示大约为整个分子的 5%。图中没有画出链的卷曲，标出了组成三股螺旋的氨基酸残基数目，三螺旋区域中残基-残基间的空隙(0.286nm)是以常数标出，但区域外并非如此。黑体字代表以集团出现的带电残基(下划线)(经允许引自 Chapman 和 Hulmes，1984)；(b) 二级结构-一条多肽链的局部构象。三个序列 Gly-Pro-Hyp 说明了胶原三股螺旋稳定的要素。数字指明肽的骨架原子。构象取决于 3-4，6-7 和 9-1 间肽键的变化；脯氨酸环中 4-5 键的固定旋转角；脯氨酸经 C=O 基团(图中 5-6 键)限制性的旋转；链间的氢键(画点部分)，包括 1 位的 NH 氢原子与相邻链段 6 位 C=O；以及羟脯氨酸的羟基，可能通过水桥形成的氢键(Piez，1984a)；(c) 三级结构-一条多肽链的整体构象，代表由二级结构聚集在单元结构中的形状。图中所示为 I 型胶原分子长约 300nm 的三股螺旋结构(经允许引自 Piez，1984b)；(d) 四级结构-超分子结构单位。最普遍接受的单元为含有 5 个胶原分子的结构(微纤维)。几个微纤维端-端或侧链彼此聚集在一起，组成胶原纤维，这种胶原纤维在显微镜下展现出 65nm 长规则的条纹形状

年哺乳动物的大部分组织能自发再生(Koels,1981;Peacock,1984)。例如,只要其下面有真皮下层(内层),成年哺乳动物的表皮(皮肤外面的组织层)就可再生。但另一方面,真皮的自发再生却不能发生(Billingham 和 Medawar,1951 和 1955);取而代之的是非生理性的连接组织(瘢)。类似的情况还有,哺乳动物的周围神经,如兔的坐骨神经就不能充分再生,以桥接两个断肢间 15mm 长的缝隙;在每一断肢的端处代之以形成非生理性组织(神经纤维瘤)(Lundborg,1987;Lundborg 等,1982)。

下面讨论的大分子基质,能强烈改进成熟哺乳动物(包括人在内)创伤修复过程的动力学及其机制。其中一种可抑制豚鼠和人的瘢的形成,诱导几乎整个真皮的合成。一种相似的基质可诱导兔子的坐骨神经再生长达 15mm。两种基质均为 6-硫酸软骨素化学接枝到胶原纤维上的共聚物。下列术语由 IUPAC(Ring,1985)建议,这些曾提到的聚合物有胶原-接枝-6-硫酸软骨素,或一般称为胶原-接枝-糖胺聚糖共聚物,简称 CG 共聚物。因为生物活性依赖于它们的超结构,我们将用共聚物基质的术语概指下述多孔的、水合的、不溶性的凝胶,它们是共聚物经历物理过程之后形成的。植入物指的是植入损伤部位的无菌手术装置。

• p. 185 •

本篇综述概述了 CG 共聚物基质物化特性间的关联,以及直接或间接地与再生相关的生物学分析结果。这些关联表明,几乎很少有结构精密确定的共聚物基质,其作用能像 ECM 活性类似物。对发育研究和组织损伤的实验处理中所涉及的几个问题也进行了简要的讨论。

5.2 胶原-糖胺聚糖(GAG)接枝共聚物的合成

迄今为止,再生模板来源于胶原-GAG 共聚物族。接枝到胶原上的 GAG 包括 6-硫酸软骨素、4-硫酸软骨素、硫酸乙酰肝素、肝素、硫酸皮肤素和硫酸角质素(Yannas 等,1975)。其中 6-硫酸软骨素是被研究的最详细的一种,本篇所引数据就是基于它和胶原接枝后的共聚物。目前还没有文献证实它是惟一适合生物活性的物质,之所以首先选择这种 GAG 及常用的小牛皮中提取的 I 型胶原,是因为 70 年代它们可以大量得到,也就在那时它们的共聚物被首次合成出来(Huang,1974;Yannas 等,1975)。

实际上,基膜,这种生物活性被胶原-GAG 模拟的特殊的 ECM,具有化学上的特征组成(Kefalides,1973;Fessler 等,1984;Miller,1984;Kleinman 等,1984;Linsenmayer 等,1984),主要包含以下种类大分子:Ⅳ型胶原,它有独特的氨基酸组成,极其灵活的构型,其中胶原的三股螺旋只占相当小的一部分,以及一种不含胶原型纤维、但却极类似线状开放网络或骨架的超级结构(Fessler 等,1984;Miller,1984;Linsenmayer,1984);3 种糖蛋白,即层粘连蛋白、缠粘蛋白和纤连蛋白及硫酸类肝素,即一种部分是蛋白多糖的 GAG(Fessler 等,1984;Kleinman 等,1984)。对发育过程的进一步研究,可能要得益于基膜化学类似物的合成。这种化学类似物与最近确认的特殊组织成分十分相近。

目前得到的结果已清楚地显示出,以前从未有过的表皮及周围神经的再生,已经由这种化学上简单的非常确定的胶原-GAG 共聚物诱导出来。这一基本的化学选择,尽管它只是一个对天然细胞外基质的非常简单粗糙的模型,却可使注意力集中在基质结构的物理

方面。特别是孔的结构、大分子网状结构以及部分结晶性，它们已被有意识地改变，并被认为是所观察模型生物活性的基本因素。

· p. 186 ·

将 GAG 链接枝到胶原上一般分两步进行：首先生成一个 GAG 与胶原的共沉淀物，然后在适宜于两者发生共价键链的条件下，对该凝聚态进行处理。共沉淀要求 GAG 有硫酸基团和一个酸性的 pH(Mathews,1975)。透明质酸，即唯一 GAG 中不带硫酸根的物质，不能将胶原从溶剂中沉淀出来(Mathews,1975)，糖胺聚糖类的其它物质则可以。但当 pH 为中性时，沉淀物便可迅速溶解于醋酸水溶液中(Mathews,1975)。沉淀物是一种离子复合物，其形成可能是 GAG 中带负电的硫酸基团，与胶原中酸性 pH 下带正电的氨基基团相互作用的结果(Mathews,1975;Toole 和 Lowther,1968;Podrazky 等,1971)。

制备不溶性的胶原-GAG 共沉淀物并不需要使用化学交联剂，只要强烈脱水即可得到。这一过程要求：水在不溶性胶原中的含量小于 1wt. %；明胶，即完全非晶态胶原，也需深度脱水以保证其不溶(Yannas,1972;Yannas 和 Tobolsky,1967)。从早期的独立研究中，用化学修饰的明胶可以推知交联形成的本质。明胶的修饰指的是天冬氨酸/谷氨酸侧链上的羧基发生酯化，或是赖氨酸侧链上的 ε-氨基乙酰化。修饰过的固态蛋白经高温后仍可保持水溶性，而未修饰的蛋白则失去了水溶性(Bello 和 Riese-Bello,1958)。深度脱水后，胶原和明胶的不溶性，是由于凝聚反应中水的去除而导致的链内形成氨基酸连接的结果(Yannas 和 Tobolsky,1967)。这一机制与滴定法的结果相吻合，说明胶原中自由羧基和氨基基团在经高温处理后均明显减少(Silver,1977;Silver 等,1979)。

水分必须去除到一定的程度，才能获得交联密度超过 10^{-5}mol crosslinks/g 的干明胶，相当于平均交联分子量 M_c 约为 70kD，它是在常压下 105℃以上高温中处理几小时后得到的(Yannas 和 Tobolsky,1966)。在该条件下，由热量数据排除了热解反应引起的交联可能性(Yannas 和 Tobolsky,1968)。进而，色谱数据表明，胶原的氨基酸组成在经 105℃高温处理几天后，依然保持不变(Bowes 和 Taylor,1971,Sung,1972)。实际上，只要在足够高的真空条件下，足以去除温度的驱动反应，即使在低至 25℃的低温下，明胶也可交联(Yannas 和 Tobolsky,1967)。

· p. 187 ·

高度水合的胶原处于约 37℃以上，便可导致三股螺旋结构可逆性熔化(Flory 和 Garrett,1958)。熔点随胶原-稀释剂之比而升高，即从约 37℃(即无限稀释的溶液中螺旋卷曲的转变温度)开始，到约 120℃，即至少 20wt. %稀释胶原溶胀，直到约 210℃(即无水胶原的熔点)为止。因此，完全可以用上述强烈脱水的方法，使胶原交联而又不损伤其螺旋结构。为此，只需简单地使胶原中水分含量调整到足够低的水平，以防止其在达到迅速脱水所需的高温之前，发生熔化。这种长期处于 105℃下干燥的固态胶原，其三股螺旋的稳定性已经被广角 X 射线衍射、红外光谱及对成分的光学活性张量检测等方法所证实(Yannas,1972;Sung,1972)。

这种简单的自交联处理方法，也可使 GAG 链交联于胶原上(Yannas 等,1980)，其反应动力学见图 5-3。这种反应机制可能是胶原的氨基酸，与 6-硫酸软骨素的重复单元中，葡萄糖醛酸侧链上的羧基的作用结果。下面所示为 D-葡萄糖醛酸和一个 N-乙酰基 D-半乳糖胺的 O-硫酸盐衍生物的交替共聚物(Mathews,1975)：

sodium chondroitin 6-sulfate

6-硫酸软骨素钠盐

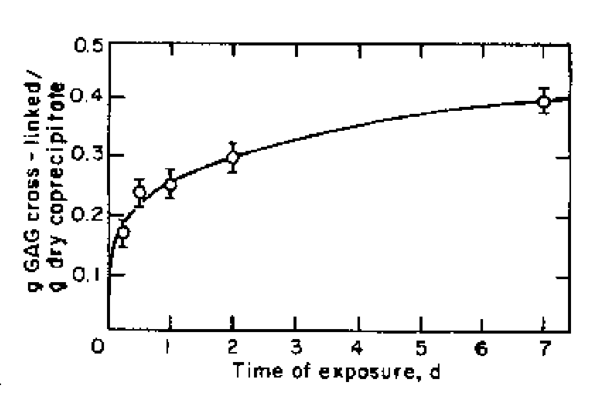


图 5-3　在 6.7Pa(50mTorr)105℃下，6-硫酸软骨素(一种糖胺聚糖)交联于胶原的动力学。交联的动力学机制很可能为链间酰胺缩合反应结果，包括胶原分子中赖氨酸侧链的 ε-氨基与邻近 GAG 分子中葡糖醛酸侧链上的羧基的反应(经允许引自 Yannas 等，1980)(1Torr=133.332Pa)

脱水处理使得原先与胶原共沉淀的 GAG 中有 40%发生交联，相当于至少 10wt%GAG 的量(以总的干燥共沉淀物为基准)可共价交联于胶原上，M_c 的范围为 2.5～25kD(Yannas 等，1980)。从未处理的共沉淀物中分离 GAG，有一适宜的温度和离子强度，大分子网络的形成依据就是以该条件下，从胶原中不能再提取出 GAG(Yannas，等，1980)。共价交联的独立证据，来源于网络行为如理想橡胶时，网络具有的支持平衡张力的能力及其平衡溶胀行为。(Yannas 等，1980)。

• p. 188 •

双醛在皮革工业中一直被视为有效的鞣革剂(Cater，1963；Bowes 和 Cater，1964)，在有机实验室中，它是一种有用的固着剂(Hopwood，1977)。这两种应用都是基于蛋白质中赖氨酸侧链的 ε-氨基与二醛基反应而产生的链间交联的结果(Richards 和 Knowles，1968；Hardy 等，1976a 和 1976b)。交联的本质一直是一个有争议的话题，这主要是由于戊二醛试剂复杂而明显的聚合特性。许多证据支持所提出的类双赖氨酸结构，这种结构来源于两个氨酸侧链和两个戊二醛分子(Hardy 等，1976b)。

$HO_2C—CH(NH_2)—[CH_2]_4—N$ (哌啶环) — (吡啶环) $N^+—[CH_2]_4—CH(NH_2)—CO_2H$

其它机制的证据也有报道(Nimni 等，1988)。与其它二醛类物质相比，正如所料，戊二醛显示出其特殊的交联效果(Cater，1963；Bowes 和 Cater，1964)，比如其降低交联点间平均分子量 M_c 的特殊的能力(Huang，1974)。宽广范围的 M_c 值给实验者提供了一系列胶原，这些胶原的酶解速率有一个较宽的研究范围，因而就使得植入物从组织中消失的时间，可从几天到几星期变化。这种实验灵活性，在确定整个实验过程中降解阈值是否低于植入体生物活性期时，是非常重要的，特别是用来研究某种未知动物的损伤，比如不同种类动物的某种损伤，或发生在给定种类动物不同组织处的损伤。若将胶原-GAG 共沉淀物置于中性的戊二醛水溶液介质中，会降低离子型大分子复合物的稳定性，故所得接枝共聚物的产率相当低(Yannas 等，1980)。这种情况在离子强度超过 0.25 的水溶液介质中也同

样发生(Yannas 等,1980)。高至 3wt%GAG(干燥共聚物为基准)在 pH3、生理离子强度为 0.15 下,可以发生共聚(Yannas 等,1980)。通过控制胶原的来源、pH、戊二醛浓度和处理时间,可制成 M_c 为 5~40kD 的网络(Yannas 等,1980)。

尽管在中性 pH 介质中,戊二醛和胶原的反应机制已有所了解,但酸性介质中的反应还无深入的研究。毫无疑问,其中涉及共价交联,因为在 70℃1 M NaCl 溶液中,用戊二醛处理过的胶原所制的明胶膜延伸至各种程度,几乎都可无限地承受平衡力;而未经处理的胶原制备的明胶在热介质中很易溶解掉。类似地,在戊二醛中,共沉淀处理的 GAG 为何能如此强地贴附在胶原上的机制也很不清楚。所清楚的是,胶原-GAG 共沉淀物经酸性戊二醛溶液处理后所制得的明胶-GAG 复合物,能耐受对 GAG 的淋洗条件(在 70℃NaCl 溶液中,浸泡 3h)。而未处理制得的明胶上贴附的 GAG,只在数秒内就被淋洗下来(Yannas 等,1980)。事实表明,戊二醛处理过的胶原-GAG 共沉淀物被转变成共价交联网络,也依赖于其凝胶态所承受平衡张力的能力。

· p. 189 ·

目前制备胶原-GAG 共聚物的方法,既有深度脱水法也有戊二醛交联法,主要是根据生物活性植入物的要求而定。将冷冻干燥法(见后)制得的多孔固体进行脱水,可使共沉物因交联而变得更具有刚性,因此可防止因长期暴露于周围湿环境而导致的孔的塌陷。孔的塌陷会使植入物的高表面系数不可逆性丧失,因而会使生物活性完全丧失。另外,不论是深度脱水还是戊二醛处理,这样做的本身除了与蛋白质交联反应有关外,还是共聚物移植前有效的除菌过程(Yannas 等,1980)。这两个过程都被用来制备医用装置,偶尔也用作人工皮肤或表皮的制备过程,现已成功地治疗了 100 位大面积烧伤病人,而且无临床致毒现象(Burke 等,1981;Heimbach 等,1988)。脱水交联,如上所述,很明显其自交联量不会导致植入物的毒性。而另一方面,戊二醛却是一种有毒物质,故用其处理过的装置器件在应用前需彻底清洗。另外一些步骤有时也会发生,比如植人物在介质中贮存时与残留的试剂发生反应(Huang,1974)。

5.3 共聚物基质的物化过程及特性

尽管胶原-GAG 共聚物的化学同一性是其生物活性的必需条件,但并不是充分条件。除了化学组成和交联密度外,生物活性还强烈地依赖于这些共聚物的结晶性和基质的孔状结构。研究制备和表征这些固态物质的物理化学方法是非常有趣的:因为它们主要是非结晶态,所以不能用 X 射线衍射方法来分析;它们几乎不溶于任何溶剂,因而不能在无限稀释状态下,用依数性的测定来表征;在物理上又因是多相态(多孔),除非对多相的尺度和表面系数有细致的关联,否则无法完全确定其结构。

· p. 190 ·

交联胶原-GAG 共聚物的网络性质可以橡胶弹性理论为基础进行结构分析。如果能够证实橡胶承受的平衡力几乎全部源于熵变,而相比之下,能量交换可忽略不计,那么就有可能通过平衡模量的测量,直接计算出交联密度(Treloar,1975)。具有高度结晶的胶原,比如常温下用中性缓冲液浇铸的膜或天然筋腱中的纤维,在表现出橡胶态弹性行为前,首先要转变为明胶(Wiederhorn 和 Reardon,1952)。经 65℃和 80℃生理盐水中各浸泡

1h 后，不溶性胶原就已转变为明胶，其抗单一轴向拉伸强度（抗张模量）直接正比于交联密度 c（mol crosslinks/g 干燥聚合物）；而反比于 M_c（Wiederhorn 和 Reardon，1952；Huang，1974；Yannas 等，1980）。如果胶原在测量中一直保持凝胶化条件，那么胶原-GAG 共聚物也表现出相似的行为（Huang，1974；Yannas 等，1980）。这些联系说明，不同于胶原，交联溶胀的明胶是一个链为随机盘绕的网络（Veis，1964）。明胶在 65℃以下可发生重结晶，从而导致明显的能量交换的发生，并使上述关系不复存在（Huang，1974）。在理想的类橡胶态模型应用的范围内，下面建立的关系（Flory，1953；Treloar，1975）适当地描述了明胶化的胶原（Wiederhorn 和 Reardon，1952）及其 GAG 共聚物的张力行为（Huang，1974；Yannas 等，1980）：

$$\sigma = (\rho RT/M_c)v_2^{1/3}(\alpha - 1/\alpha^2) \tag{5-1}$$

式中，σ 是溶胀胶原平衡应力（$N \cdot m^{-2}$），α 是未拉伸样品长度与拉伸样品长度之比（延伸比）；v_2 是干燥蛋白的体积分数，ρ 是干燥蛋白密度。把样品视为理想橡胶体的假说，可以从两方面得以证实，如方程（5-1）所示，一是 σ 与应变函数（$\alpha-1/\alpha^2$）之间的零截距，二是在恒定延伸比值下，σ 与绝对温度之间建立的一个正比关系。

当样品小于 1cm 时，它就不适合做张力测量来研究网络结构。小样品的溶胀行为可用来计算 M_c，这一方法是基于 Flory 和 Rehner 的理论（Flory 和 Rehner，1943；Flory，1953），他们给出一个溶胀聚合物的体积分数与 M_c 有如下关系：

$$\ln(1 - v_2) + v_2 + \chi v_2 - (\rho V_1/M_c)(v_2^{1/3} - v_2/2) = 0 \tag{5-2}$$

式中，V_1 是溶剂摩尔体积，ρ 是聚合物密度，χ 是在特殊温度下特定聚合物-溶剂对的特征常数。尽管估算 χ 的多种方法已有描述（Flory，1953），但也可以从给定的聚合物-溶剂系统的张力测定中得到 M_c，并用此来计算出 χ 值，并为其它从同样聚合物或共聚物制备的网络的多种变量所用。在网络为理想橡胶态的条件下方程（5-2）成立。方程（5-2）的应用在图 5-4 中有所解释。由方程（5-1）或（5-2）算出的 M_c 提供了对网络内在结构的认识。比如，因胶原中一个氨基酸侧链的平均分子量为 93（Eastoe，1967），一个 14kD 的 M_c 就相当于平均约 151 个氨基酸的链段组成的不太紧密的交联网络。试对筋腱中天然胶原的氨基酸进行分析：每 1000 摩尔胶原分子侧链，就有大约 27mol 的赖氨酸侧链；因此平均来讲，每 37 个氨基酸侧链中就有一个是赖氨酸侧链，如果假设戊二醛只与赖氨酸侧链发生反应，我们就会发现如果 M_c 为 14kD，那么就意味着大约只有 25％的 ε-氨基基团发生了反应。

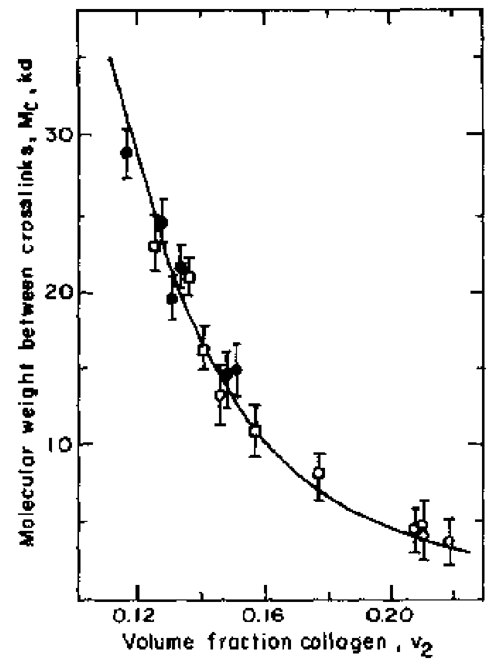


图 5-4 交联点间平均分子量 M_c 与明胶化胶原（明胶）体积分数 v_2 之间的关系。溶胀剂为 0.19M 的柠檬酸-磷酸缓冲液，pH7.4，80℃。实验数据是用不同醛交联后得出的：实心圆为甲醛；空心圆为戊二醛；方框为乙二醛。曲线是 $\chi=0.52\pm0.04$时用方程（5-2）来表达的（Huang，1974）

· p. 191 ·

同其它蛋白一样，胶原蛋白的结构次序也出现在结构等级的几个分立的水平。我们依照 Linderstrom-Lang 及 Kauzmann(Kauzmann，1959)提出的命名法，来概括描述蛋白质的结构次序，并特以此来说明胶原的结构(Yannas，1972)(图 5-2)。胶原的初级结构是，三股多肽链中每股链完整的氨基酸序列及与其相关的链间交联的位置；二级结构是，满足于立体化学角及侧链氢链势垒的多肽链形成的空间构型；三级结构是指多肽链的整体构型；它代表了一种模型，据此，胶原分子内二级结构进一步聚集在一起，并构成了能在溶液中保持稳定完整的亚结构单元(三股螺旋分子)。第四个层次或四级结构是指超分子结构单元，它是由几个分子聚集在一个特殊的网架结构内，组成固态的基本要素。最终建议的更高层次，是导致肉眼可见的解剖学上的组织形态(Yannas 和 Huang，1972；Baer 等，1988)。

胶原的结晶性，由图 5-2 可见，也有两个分立的结构次序水平：三级结构(三股螺旋)(图 5-2c)和四级结构(三股螺旋的网络)(图 5-2d)。生物化学家已采用旋光法、圆二色法和粘度测定法作为可靠的方法，来检测溶液中三股螺旋胶原向随机盘绕的明胶的转化(Veis，1964)；然而，用光学方法分析固态样品(如溶液浇铸的膜)中的明胶含量是非常复杂的，部分原因是这种蛋白的固态存在着光学上的各向异性。为研究胶原转变为明胶对酶降解速率的显著增加，已发展了定量分析非完全结晶的固态样品中胶原和明胶的方法(von Hippel 和 Harrington，1959；Huang 和 Yannas，1977)。采用中、远红外光谱可测到固态中保持完整的三级结构(三股螺旋)，用“螺旋标记”带法可定量测出胶原转变为明胶的程度(Gordon 等. 1974；Yannas，1972)，如果考虑到光活性的张量特征，并对胶原样品中存在的双折射率进行修正，旋光法的测量也能对固态样品中的明胶做出定量分析(Yannas 等，1972)。

· p. 192 ·

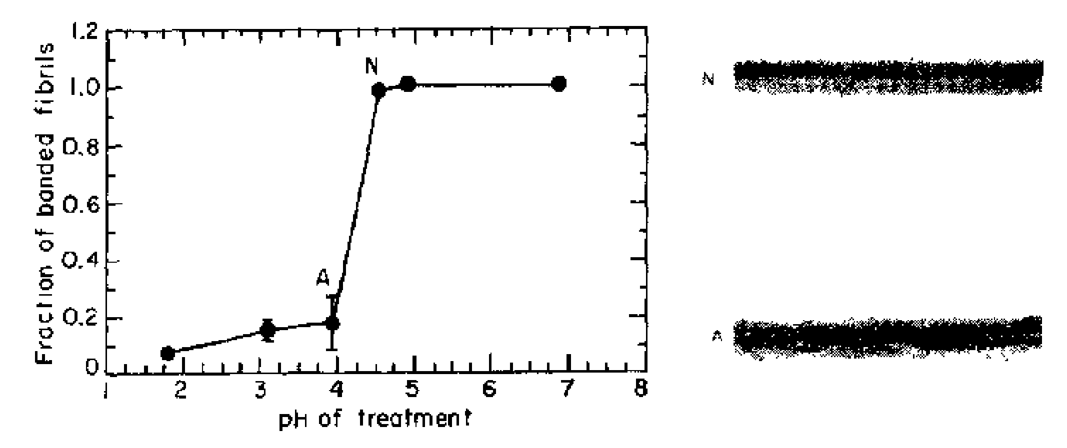


图 5-5 (N)从小牛皮中提取的胶原纤维的条纹图形。在 0.05M 醋酸中，直至 pH4.25±0.30，该图形持续存在，周期为 65nm。部分条纹状纤维由透射电镜测得(曲线图)。(A)在 pH4.25+0.30 以下，随着纤维直径的增加，条纹几乎从所有的纤维中消失，表示在稀释的醋酸水溶液中、纤维溶胀。电子显微镜的结果表明，只有一小部分条纹状纤维，约 10%或更少，在转折点以下甚至长期暴露于溶胀介质后，仍能保持不变(曲线图)。转变丧失了四级结构(图 5-2d 螺旋的聚集层次)，但保持了三级结构的完整[三股螺旋，图 5-2(c)]。条纹状胶原使血小板凝聚，而非条纹状胶原则不能。A 和 N 的放大倍数为 75000(经允许引自 Forbes，1980；Sylvester 等，1989)

电子显微镜已给出了胶原纤维的周期条纹状图形(Hall 等,1942;Wolpers,1943;Highberger 等,1950 和 1951),并且定量估计出了制备胶原纤维中,具有可分辨条纹的纤维平均长度分数(Forbes,1980;Sylvester 等,1989)。小角 X 射线衍射法的测量可对形态学的研究进行补充(Bear,1942)。上述方法发现,胶原纤维在 pH4.25±0.3 的醋酸溶液中,条纹损失最严重(图 5-5)(Sylvester 等,1989)。用电子显微镜结合红外光谱等方法,发现这种可逆的转变属于网络结构的紊乱,而不是三股螺旋结构的丧失(Sylvester 等,1989)。改变 pH 值,即可用来有选择性地消除四级结构,而保持三级结构的完整。这一实验技术已表明:由胶原纤维引起的熟知的血小板凝聚现象,是由其四级结构而非三级结构的特殊性质所致(Sylvester 等,1989)。于是,选择性地“熔去”一部分螺旋链的聚集层次,同时保留螺旋的完整,便可制备出抗凝血性胶原。图 5-6 给出了观察到的胶原-GAG 共聚物基质的条纹状结构。注意条纹状胶原纤维的短节有时阻断非条纹状纤维(图 5-6):

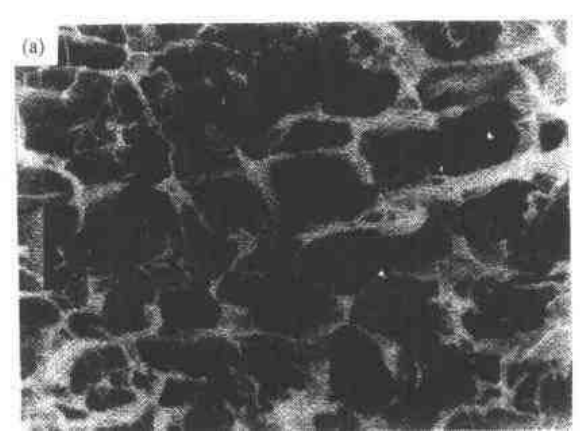
图 5-6 I 型胶原的条纹状图形,在暴露于 pH 4.25±0.30 以下之后,几乎消失的情况。短长度的条纹状胶原(B)却也紧邻较长的非条纹状胶原(NB)存在,后者有三级结构而无四级结构。只要纤维不重结晶成条纹状结构,当调节 pH 到中性以进行血小板分析时,这种制备物就不能引起血小板凝聚。用 0.5wt%磷钨酸染色。条纹状胶原周期为 65nm,放大倍数为 7500。插入图放大倍数为 37500 倍(经允许引自 Forbes,1980)

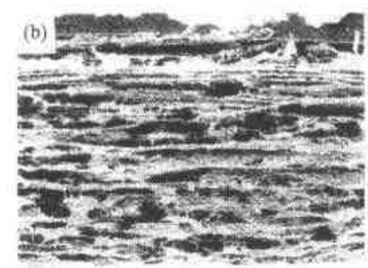
• p. 193 •

胶原-GAG 共聚物的孔隙是其生物活性必不可少的因素(Yannas,1981)。孔的形成首先是要将胶原-GAG 共沉淀物的稀释悬浮液进行冷冻,然后在低温下真空干燥,以使冰晶升华(Dagalakis 等,1980),这样得到的孔结构便是冰晶网络的负版(枝晶)。控制冰晶的成核和生长条件,就可制出不同孔结构的胶原。实践中,孔的平均直径随着冷冻温度的降低而降低,孔的管轴取向也依赖于冷冻过程中主热流的方向。在实验植入物中,孔的平均直径范围为 1～800μm,体积分数高至近 0.995,比表面在 10^4～10^8mm^2/g 基质间变化,圆柱状植入物中,孔的管轴的取向可从高度单一取向到随机取向,直至高辐射状取向变化。图 5-7 说明了孔结构的范围,它们可通过控制冰晶的成核、生长的动力学以及主热流矢量等条件获得。

• p. 194 •

总的来说,胶原-GAG 共聚物的生物活性依赖于多孔基质的结构,即体积分数、比表面、平均孔径和基质中孔的取向。这些性质的测定主要依据立体构象原理(Underwood,





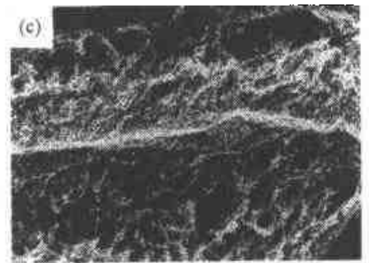


图 5-7 各种胶原-GAG 共聚物的多孔结构示例。通过调节冰晶结晶的动力学条件，可得到适当大小和取向的孔结构。当冰晶最终升华时，即可形成孔。此处为扫描电镜显微图片。(a)胶原-GAG 基质的孔结构是冰晶结构的负版，冰晶结构是胶原-GAG 共沉淀物的稀悬浮液，在 0℃以下聚冷形成的。如图中所示，孔的管轴取向是随机的，表示出诱发了皮肤再生的基质的特征。孔的平均直径约为 100μm，孔体积分数约为 0.99；(b)图中所示为：在直径 1.5mm 圆柱体基质横截面上，高度单一取向的孔管轴。该圆柱体基质是用来诱导兔的坐骨神经，使之再生以连接一缝隙的。平均孔直径约为 100μm，(c)孔管轴径向取向的植入体。用它来诱导坐骨神经再生，其作用远远小于单一取向的植入体的功能。圆柱体直径为 1.5mm，平均孔直径约 50μm

1969，Fischmeister，1973)，即三维结构的定量统计性质与二维截面或投影图的性质相关的规则。反之，立体构象方法也可以从定量分析平面图像的结果，反推三维物体的某些外貌。半自动或全自动定量图像分析仪大大方便了立体结构的测量。扫描二维结构的平面可采用随机点取样[图 5-8(a)]，规则点取样[图 5-8(b)]，紧密分布点几乎全部取样[图 5-8(c)]，或用取样点排列成一条连续的线取样[图 5-8(d)]。于是可以看出，孔的体积分数 V_V 等于落入孔内所有测试点的分数 P_P，也等于所有孔的面积分数 A_A[图 5-8(c)]，还等于孔的线性分数，L_L，即在无限接近点的有限距离内，线性排列的点[图 5-8(d)]：

$$V_V = P_P = A_A = L_L \tag{5-3}$$

图 5-8 所示的取样方法是所有立体结构运作的基础，也称之为点计数分析[图 5-8(a)和图 5-8(b)]、面积分析[图 5-8(c)]和线性分析[图 5-8(d)]。显然，取样过程中选择的随机性是非常关键的。系统地运用这些方法，已经获得了胶原-GAG 基质中结构的细致的近乎完善

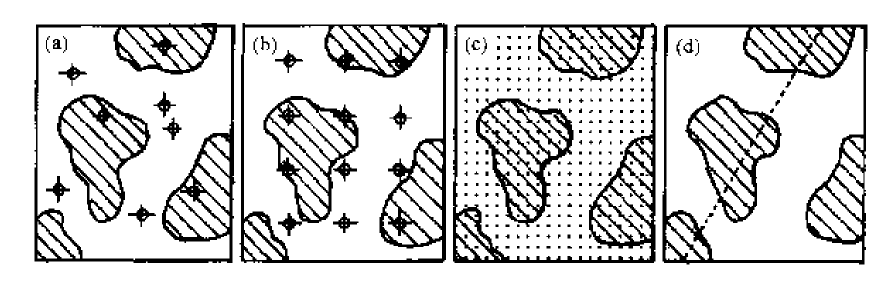


图 5-8　立体结构分析常用的 4 种取样方法示意图。这些方法已被用来分析胶原-GAG 基质的孔结构(Dagalakis 等,1980),并以此得出孔的平均直径、孔的体积分数和其它特征值。在本图示中,A 相(划线部分)包埋在连续相 B 中(白色部分)。(a)随机点计数;(b)系统点计数;(c)面积分析;(d)线性分析(Reprinted from Fischmeister,1973,with permission)

的表征结果(Dagalakis 等,1980)。

· p. 195 ·

5.4　生物活性和基质结构

生物活性是与工作状态紧密相关的。必须用一高度特殊的分析术语来表达其定义,而特殊分析本身也与工作状态严格联系起来。对胶原-GAG 基质的研究,主要集中在那些熟知的不能自发再生的特殊组织的修复上。因此,这是一种创造性的分析,重在研究胶原-GAG 基质的某些结构特性,对给定组织从头合成的影响。表面看起来,这一问题有些类似于实验策略的探索,旨在研究在一个限定的反应器内,一族多相催化剂对高分子产物产量的影响。

基质的再生活性是在两种比较通用的环境里研究的:一是豚鼠和人的全厚性的、切割的皮肤损伤(Billingham 和 Medawar,1951 和 1955);二是 10mm 或 15mm 长的横断间隙兔的坐骨神经的损伤(Lundborg,1987;Lundborg 等,1982)。上述两种"反应器"是用常规外科手术方法造成的损伤,而且这两种情况中,有关正常伤口修复"反应"的"动力学"和机制,已被深入细致地研究过。正常皮肤全厚性的修复,由伤口切开后,伤口周围向内部的收缩来表征,大约切开皮肤伤口几小时后即开始收缩。当收缩停止时,即认为结束,大约二个星期之后生成了瘢组织(图 5-9a)(Billingham 和 Medawar,1951;1955)。在几种超结构特性及光学和力学性能上,瘢都明显区别于正常皮肤。修复断裂的坐骨神经,靠的是在两个神经断端处分别形成神经瘤(图 5-10)(Lundborg,1987;Lundborg 等,1982)。这种任意地组织生长并不能使两侧神经再连接起来,其结果是无意义的。

· p. 196 ·

再生基质与催化剂之间最明显的区别是:前者在反应进展中有消耗,而后者则没有。植入的胶原-GAG 基质要被胶原酶降解(Gross 和 Lapiere,1962;Woolley,1984),胶原酶是能在某一特定部位与三股螺旋反应的特异性酶,其结果产生两个特征产物,N-端基片段占 3/4,C 端基片段占 1/4,在生理温度下两者自动变性而成为明胶(Woolley,1984)。明胶化的片段接着再被若干非特异性蛋白酶降解。胶原酶本身就存在于修复的伤口中,并确信它在创伤部位对胶原纤维起着降解作用。几乎就在胶原和其它 ECM 成分在创伤床内降

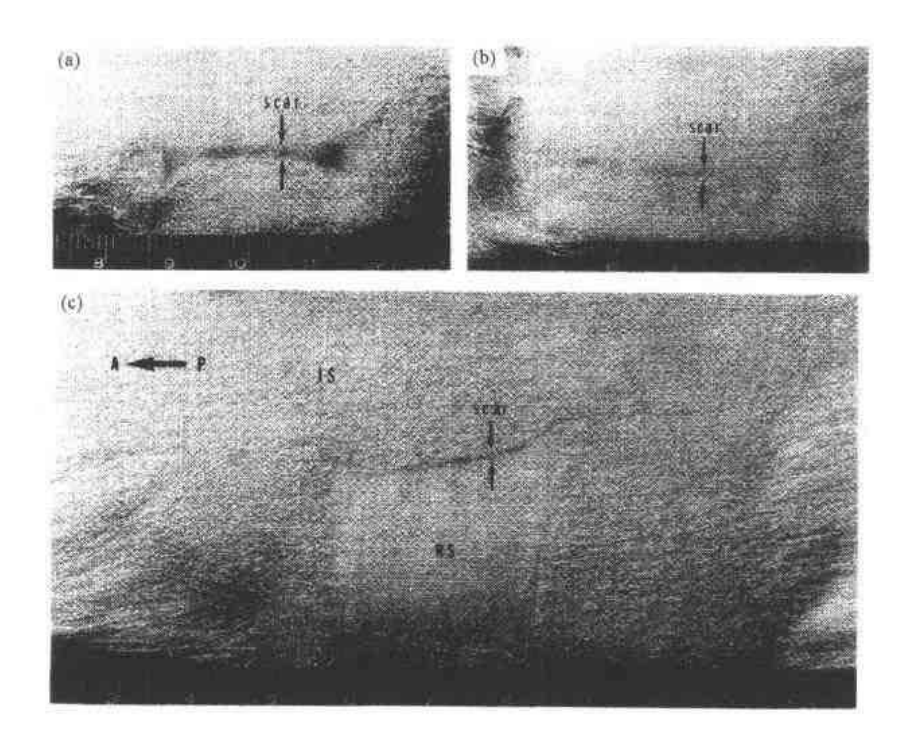


图 5-9 用不同方法处理的全厚性豚鼠皮肤创伤修复的最终结果:(a)未处理的皮肤创伤,经 20d 收缩闭合形成一"线性的瘢"。第 8±1 天时,收缩使创面缩小了 50%;(b)用没有种细胞的活性胶原-GAG 基质处理的皮肤创伤,以强烈的延缓收缩,伤口在 40d 左右闭合,27±2 天时经收缩创面缩小了 50%;(c)用种有皮肤细胞的活性胶原-GAG 基质处理皮肤创伤,伤口不以收缩方式闭合。尽管伤口周围有些收缩,但伤口的闭合主要靠在伤口周围生成新皮,包括表皮及真皮,但无毛发。RS 即再生皮。IS 即完整的豚鼠皮。最初的伤口周边最终转变成线形瘢(箭头所指),它将再生皮与原来的完整皮分开。尺度以 cm 标记(Courtesy of Massachusetts Institute of Technology)

解的同时,创伤床内细胞也在合成这些成分。这种复合过程就称为重建(Hay,1981;Darnell 等,1986)。两个过程速率间的平衡,被认为是伤口愈合中一个重要的特征(Mainardi,1987;Yannas 和 Burke,1980;Yannas,1988b)。

·p.197·

因为 ECM 化学类似物要经很长时间才能被胶原酶降解,所以在模型伤口愈合过程中,就有可能定量研究 ECM 的瞬间状态。当将 ECM 类似物带入创伤床,与之紧密地理化接触,并确定了细胞从创伤床自由迁入类似物的孔结构之后,人们可能要问:审慎改变 ECM 类似物的降解速度是如何影响伤口愈合机制的?尽管感兴趣的系统只是个模型伤口,但它对建立一个精心设计的体外实验是非常重要的。因为实验要对基质与创伤床特殊成分之间相互作用的假说提供确定的验证。在复杂的体内模型中,同样的机制步骤常常得不出结论性的试验结果。

胶原-GAG 基质在胶原酶的作用下的降解速率,至少有两种简便的体外测试方法是,其结果是一致的。第一种方法是将细的粉末状植入物悬浮液,在搅拌下的胶原酶标准浴中

培养，用光度计检测其降解产生的寡肽(Mandl 等，1953；Yannas 等，1988)。第二种方法是化学力学方法：即将小基质条浸于胶原酶标准浴中，通过测量维持样品在一定延伸下所需的力，来监测降解的动力学过程(Huang，1974；Yannas 等，1975；Huang 和 Yannas，1977)。由此可见，第一种方法测量的是溶解掉的蛋白质的量，第二种方法检测的是存留在承受应力的网络中，未被消化的胶原的量。其它将两种方法互补，使得信息更加紧密地关联起来的研究也是很必要的。从对植入体在体外应用的分析中，还引发了一些为控制植入体抵制胶原酶作用的有趣设计。对 M_c 约为 5～25kD，以甲醛、乙二醛和戊二醛交联的胶原样品的降解速率，系统研究的结果表明：随着交联分子量的增加，速率常数可单调地增加约 15 倍(Huang，1974；Huang 和 Yannas，1977)，同时还观察到转变为明胶的速率，也增加了近 10 倍(Huang 和 Yannas，1977)。特别有意义的发现是：当胶原接枝的 6-硫酸软骨素的量达到 8wt%时，对胶原酶酶解的抑制增加了 5 倍；超过此水平的抑制还未发现(Huang 1974；Yannas，1986b)。

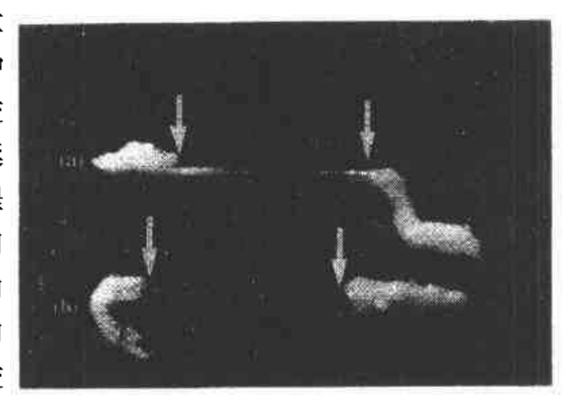


图 5-10　对图中 15mm 断端间隙进行两种处理，六周后得到的兔的坐骨神经外植体，照相之前将硅管从外植体移走。(a) 再生的兔坐骨神经跨越了整个 15mm 间隙(箭头所指)，该间隙用胶原 GAG 圆柱形植入物搭桥，其孔结构与图 5-7(b)中很相似。该基质在硅橡胶管内形成，神经断端就在管端插入。新生的神经完全替代了管中 15mm 长的被酶降解了的 CG 基质；(b) 在 15mm 间隙中，只长出了一薄薄的连接组织带，但并无神经生长，此处只用一中空的硅橡胶管搭桥

• p. 198 •

体内研究已经证实：在植入后的最初 7～10 天里，体内与体外实验的效果是一致的，但到第二个星期，区别于体外属性的一些重要和显著的偏离就变得很明显。例如植入后的 10 天内，植入体 M_c 的增加导致了皮下植入基质降解速率的加速，而接枝了 6-硫酸软骨素的胶原，其降解速率在此期间反而下降(Yannas 等，1975；Yannas，1988b)。这两种早期研究的结果均可从体外的研究中预料到。然而在第二个星期内，观察到了超过 GAG 的接枝量约 2wt%的植入体，表明在总干重和相对胶原含量中都有净增加；而 GAG 含量较低甚至为 0 的植入体，仍继续单调地损耗重量，并保持胶原相对含量在此期间为一恒定值(Yannas 等，1975；Yannas，1981 和 1988b)。组织学研究表明，继胶原相对含量增加之后，相对胶原含量及随之其后的总干重的净增加，都与紧邻降解基质而生成的新的连接组织有关(Yannas，1981 和 1988b)这些发现表明：尽管对体外基质降解速率简单的分析仍具有重要的预测功能，然而这种预测功能明显地仅限用于活动伤口愈合的早期。

基质对伤口愈合动力学和愈合机制进行物理化学调制，其效果已变得非常显著。其中最明显的是：当切除啮齿类动物或人的皮肤后，伤口周边组织发生收缩。在啮齿动物模型中，收缩特别强，强到伤口相对的两边近乎接触。当在很窄的区间内生成瘢组织时，收缩才告停止(图 5-9a)。在人体内，收缩结束得较早，伤口边缘处有大量的瘢形成。现已清楚：皮肤伤口收缩可被推迟到大约受伤后的第 10 天开始，而不是受伤后的 1～3 天内发生，条件

是胶原-GAG基质需具有精细已知构象的性质，即对降解的抑制要高于一阈值(图5-11)，相当于10天内丢失植入物干重的50%；平均孔直径在20～120μm(图5-12)，相当于比表面积约在10^6～$10^7mm^2/g$干基质范围内。而且这些初步研究是用基质进行的，在保持三股螺旋的完整的同时，基质中的胶原条纹维持在近乎零的水平(Sylvester等，1989)，而且，此时孔的体积分数必要高于0.95(Yannas等，1989)。

• p. 199 •

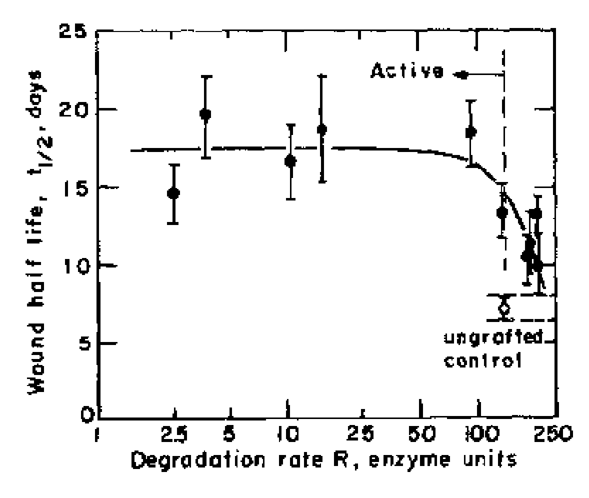


图5-11 皮肤损伤半衰期随胶原GAG基质降解速率R(在胶原酶中)的变化图。损伤半衰期指的是：损伤收缩至原始面积的50%所用时间。降解速率是用依据体外分析中所定义的经验单位来计量。在$R=140$酶单位附近，任意划了一条垂直虚线。这条线说明：降解速率在此水平之上，基质的半衰期很快降到无移植物的伤口水平。水平轴是对数坐标轴(Yannas等，1989)

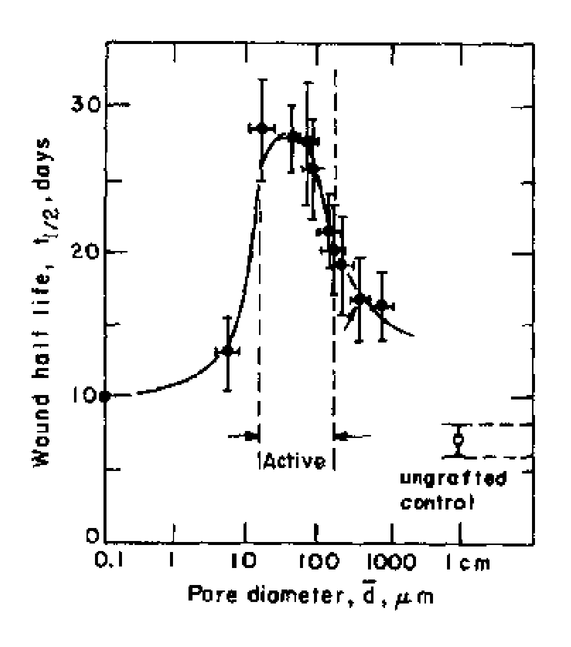


图5-12 皮肤损伤半衰期随胶原-GAG基质的平均孔直径的变化，该基质是用于豚鼠全厚性皮肤损伤的移植物，在20和120μm处画的垂直虚线，代表了基质的活性界限。在该界限以外，伤口半衰期很快下降到相当于伤口没有移植物的水平。水平轴为对数坐标轴(Yannas等，1989)

当在能够显著延迟伤口收缩的胶原-GAG基质上，种以小密度同种动物未培养的皮肤细胞(原代细胞)，并将其植入体内，它就会以一种更加深刻的方式影响伤口愈合：在这种情况下，不仅创伤收缩要延迟大约10天才开始，而且在其开始后的几天中，伤口还未完全封闭之前，收缩就中止了；然后，收缩的方向向反方向发展，伤口周边扩展几天之后，速度减慢，最后扩展终止(图5-13)。植入数周之后，伤口周边封闭了原创伤面积的65%，并且新皮--既有表皮又有真皮的全皮，填充在这一区域，见图5-9(c)(Yannas等，1982)。如果基质事先没有种上皮肤细胞，收缩仍然明显地被延迟，但伤口周边最终是以瘢的形式闭合的[图5-9(b)]。由种上细胞的基质帮助下生成的新皮，其上无毛，但通过光学扫描和组织学研究，有充分的证据说明它与瘢有明显不同。尽管这种新皮不等同于正常皮肤，但却与之非常相似。新皮区别于瘢的形态学和物理学(光扫描)上的证据，参见图5-14和图5-15说明。在图5-16中，有对皮肤创伤收缩的动力学的综合说明。根据动态的数据，胶原-GAG基质可分为三类：即非活性基质，未种细胞的活性基质以及种上合适数目细胞的活性基质。另有胶原-GAG基质，无需种植细胞，却已诱导了几乎完整的兔的坐骨神经达15mm

宽(图 5-10)(Yannas 等,1987b)。

• p. 200 •

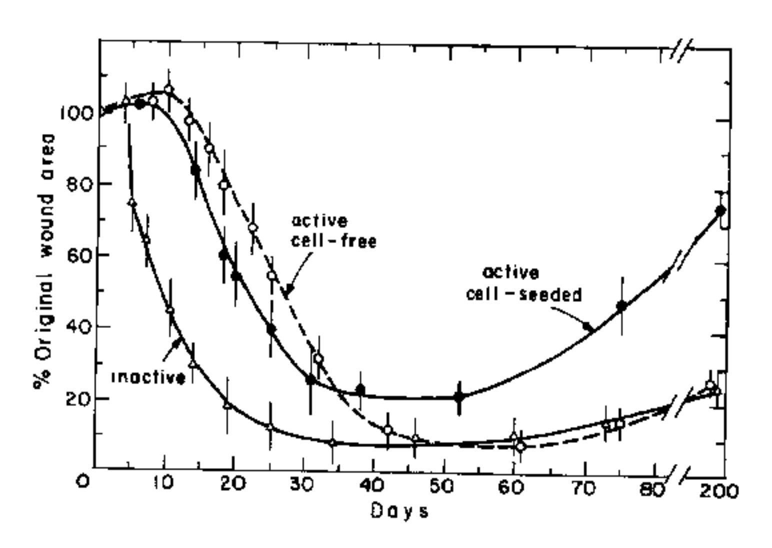


图 5-13 两类基质和未移植对照组的皮肤损伤收缩的动力学。在全厚性豚鼠皮损伤处,移植上非活性胶原-GAG(△)、未种细胞的活性胶原-GAG 基质(○)、及种有细胞的活性胶原-GAG 基质(●),原损伤面积随观察时间变化。未种细胞的活性基质,明显地延迟了创伤收缩的启始时间,但并没有最终导致对收缩的抑制和皮肤再生。种上细胞的活性基质不仅延迟了收缩的启始时间,而且最终抑制了收缩,并诱导了皮肤在扩展的创伤床内的再生(Yannas 等,1989)

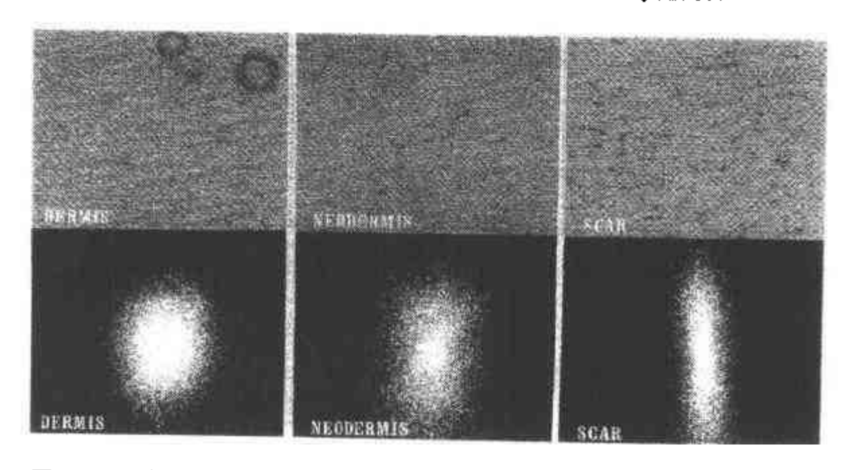


图 5-14 对同一个组织剖面,光学显微镜(上排图像)与可见光小角激光散射(下排图像)所得的组织学结果比较。组织部面用苏木精和曙红染色,这种染色的实质并未对图形有所影响。(左图)正常豚鼠真皮的图像,展示了胶厚纤维随机排列的椭圆形散射图。(中图)再生的真皮表现出胶原纤维的随机取向性稍差一些,其散射图的非等轴性也比完整真皮的更加明显。(右图)皮痂表现出胶原纤维高度取向排列,其散射图也表现出纤维的高度取向(Yannas,1988a)

• p. 201 •

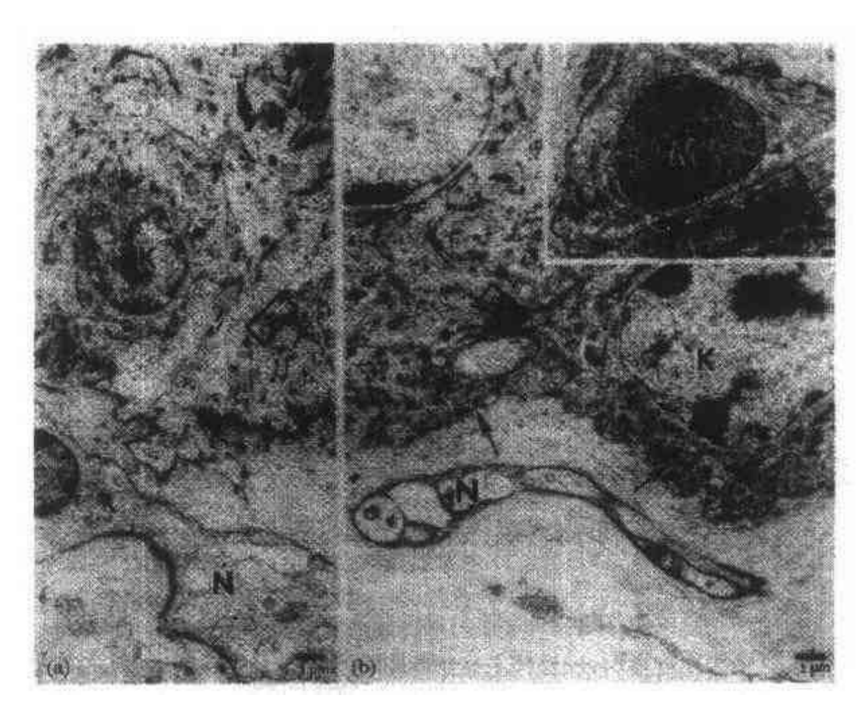


图 5-15 (a)电子显微镜下,正常豚鼠皮肤的形貌图。表皮是由复合物(桥粒-框内)连结的角质化细胞(K)构成。注意在真皮中,有独特的非髓脂质化的神经纤维(N)(放大倍数为 6 000)。(b)种以皮肤细胞的活性胶原-GAG 基质,植入伤口 14 个月之后长出的再生皮。新表皮是由与完整皮(图 A)同样的角质化细胞(K)构成。桥粒(框内)和基底层(箭头所指)长得很好,表观上也很正常。含有特征黑色素(插图,箭头所指)的黑色素细胞(插图 M)也重新填充于新的表皮中,正常地发挥着产生和提供色素的功能。图中还能观察到表皮的神经纤维(N),它与正常皮肤中的极为相似(放大倍数 10 000,插图放大 6 000 倍)(经允许引自 Yannas,1988b)

虽然表皮很容易在完整或部分完整的真皮床上再生,但众所周知,真皮的整个合成过程并不是自发发生的(Billingham 和 Medawar,1951 和 1955)。与之类似,即使兔的坐骨神经能够再生达 5mm 甚至 10mm 隙宽(如果把神经断端插进充盐的橡胶管中),但从未发现自发再生长达 15mm 隙宽的情况(Lundborg,1987;Lundborg 等,1982)。适当的应用胶原-GAG 基质,能导致皮肤(包括真皮和表皮)(图 5-15)和新的坐骨神经(图 5-10a)的合成,正是因为再生基质的这种能力,即在原本不能自发合成的条件下,诱导重新合成了接近生理的组织,才使得再生基质有别于其它众多胶原和无这方面生物活性的胶原-GAG 基质。

• p. 202 •

ECM 类似物在临床上的应用还未见先例。大面积烧伤并失去大片皮肤的病人,需要立即补充损失地方的皮肤,以恢复控制体内水分的蒸发和抑制大面积感染。现行最好的处理是皮肤自移植,比如病人自己的皮肤,这需要对病人施行大手术才能得到。临床研究表明:一种能延迟豚鼠创面收缩的 ECM 类似物,同样也能在 15 天内诱导大面积烧伤的病人再生新的真皮(Burke 等,1981)。这种新的真皮形成一个适宜的基床,在此基础上移植

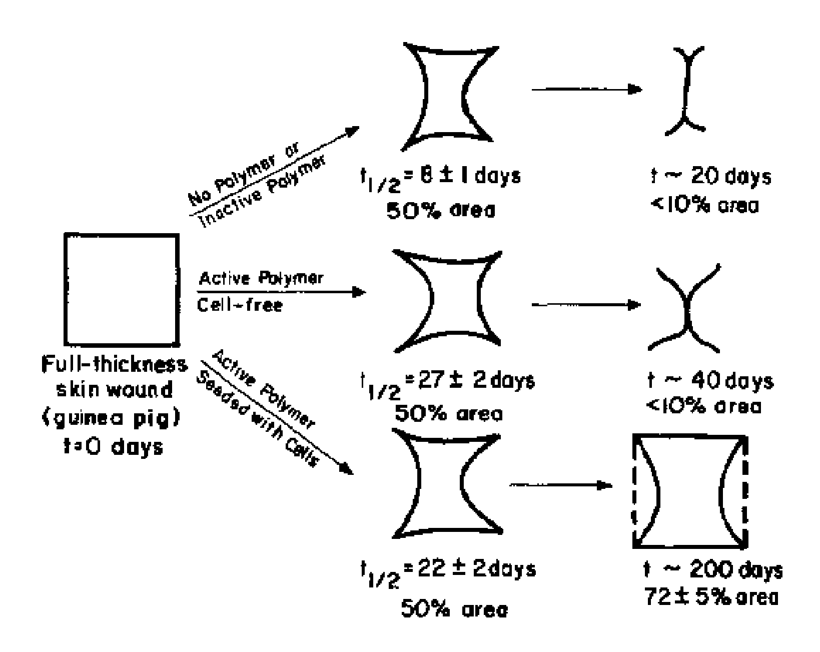


图 5-16 胶原-GAG 基质分类示意图。全厚豚鼠皮肤损伤收缩的动力学，将该基质分为三类。损伤半衰期是指初创面减少一半所需的天数。非活性基质与非移植对照组相比，不能明显延迟伤口收缩，最终导致了"线性瘢"的形成。活性的未种细胞的基质可将伤口收缩延迟 20d 左右，但最终还是发生了整个伤口的收缩。种有少量皮肤细胞的活性基质，先是明显延迟收缩，随后抑制收缩，最终诱导了在扩展的伤口边界内，新的真皮和表皮的生成。上述三种情况的长期结果参见图 5-9 中相应的照片

一薄层病人的表皮，该表皮的获得无需大手术，于是这一开放伤口便可永久地封闭上了(图 5-17)。最近 11 家医院做了一次包括 106 位病人在内的随机临床试验，他们均为大面积烧伤病人，试验结果表明：用 ECM 类似物与自移植的处理结果，在临床上是等效的(Heimbach 等，1988)。胶原-GAG 移植物并未诱发这些患者自体产生抗体达到临床上的显著水平(Michaeli 和 McPherson，1990)，同组患者的组织学分析表明：最终结果生成的是生理性真皮而不是瘢(Stern，1990)。因患者不能自发合成真皮，使得这一临床发现特别有意义。如果能合成适当的 ECM 类似物用于治疗，很可能发现其它一些不能自发再生的组织，也可能会被诱导生成出来。

• p. 203 •

显而易见，某种胶原-GAG 基质的非寻常的生物活性，源于创伤床或神经断端与基质接触时，该基质与细胞发生的特殊相互作用。这些相互作用是什么？用电子显微镜研究皮肤创伤的结果表明：胶原-GAG 表面本身就覆盖一薄层纤维状网络，细胞就非常紧密地贴附在该基质表面[图 5-18(a)和图 5-18(b)](Murphy 等，1990)。贴附的细胞与基质表面靠得很近，最可能彼此相互作用。然而在正常皮肤创伤愈合中，即使局部存在着大量的各种胶原、各种 GAG，以及其它 ECM 成分，并且它们都在无时无刻地进行着重建活动，比如降解和合成，也未见到细胞-基质的这种相互作用[图 5-18(c)](Murphy 等，1990；Yannas，1990b)。

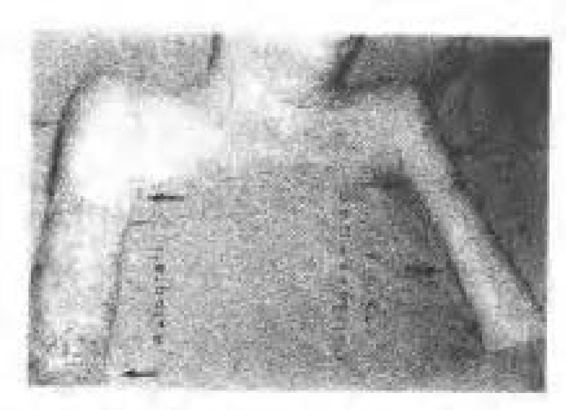


图 5-17　对一位大面积烧伤的病人，分别用自移植（左）和用胶原-GAG 基质（右）处理的结果。最初的临床研究是由麻省总医院的 John F. Burke 博士进行的（Burke 等，1981），当时仅有 10 名病人，现已扩大为有 106 位病人的随机临床试验（Heimbach 等，1988）。两个研究都肯定了这样的结果：一双层伤口覆盖膜，其上为硅橡胶膜，下为活性胶原-GAG 基质（"人工皮"），具有与自植皮（即病人自己的皮）一样的效果。外科手术用的是植入未种细胞的胶原-GAG 基质。植入 15 天之后，除掉上面的硅橡胶层，露出真皮床，然后再在其上移植一层薄的自表皮层。常规的自移植不仅要去除表皮，而且也要去除病人一半厚度的真皮。自移植过程要经一个缓慢的愈合过程，并留下带痂的部位，而人工皮却经一个快速的愈合过程，只留下一个几乎无痂的部位（Photo of D. J. F. Burke）

• p. 204 •

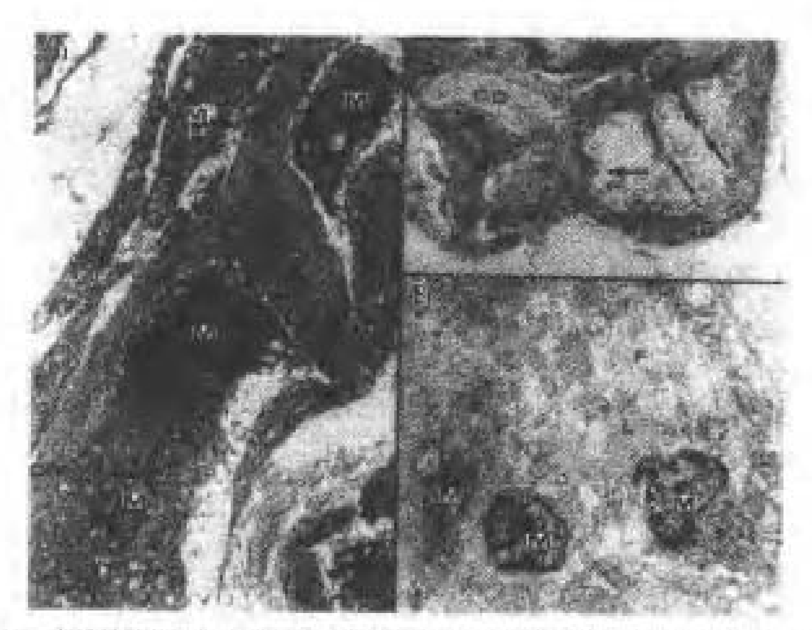


图 5-18　当活性胶原-GAG 基质与创伤床接触时，所观察到的细胞与基质的特征相互作用。该创伤模型是豚鼠的全厚性皮肤创伤。在植入胶原-GAG 基质 7 天以后[图(a)和图(b)所示]，沿着基质孔的表面，单核细胞（M）构成一明显的连续的单层。图(b)中箭头指的是質内膜，它由细胞向基质表面延伸。没有移植物的损伤[图(c)]显示出单核细胞、脂质（L）、纤维蛋白（F）和宿主胶原（C）的随机混合。(a)：4 500；(b)：14 000；(c)：3 500（Photo of G. F. Murphy.）

一种再生基质的必要特性可以很简单地理解成:一种高度专一的细胞-基质的相互作用。这种作用使得创伤愈合的机制,从收缩和合成瘢决定性地转为创伤床收缩的抑制和组织的再生(Yannas 等,1989)。基质结构和创伤收缩的动力学之间的定量关系式,综括在图5-11 至图 5-13 中,可以用来引导出物理化学上的要求:即胶原-GAG 表面必须具备 a)足够的强度(孔径上限;见图 5-12);b)在 10 天期间里有足够的非扩散性(降解速度上限,图5-11);c)足够大的孔,以便使细胞很容易地迁移到创伤床(孔径的下限,见图 5-12)(Yannas 等,1989)。目前研究的另外一些关键问题,还包括对结晶度尽可能接近零的要求,以及孔的体积分数应超过 0.95。尽管皮肤再生要求基质上种上临界密度的细胞,但基质表面物化结构的本身就能够延缓伤口收缩(图 5-13 和图 5-16),并可能为再生的发生创造条件。事实上,在神经再生的研究中也发现,未种细胞的基质能在大的缝隙间,诱导合成出新的功能组织(Yannas 等,1987b)。

5.5 结　　论

我们得出如下结论:一套确定的物化操作,足以产生不溶解但可降解的、多孔的、无细胞的大分子基质,该基质具有明显的生物活性。即使这些基质不预先种上细胞,也会深刻地改进皮肤和神经损伤的修复机制。这些基质都是简单的 ECM 化学类似物。对大分子网络结构和孔结构的有意地改变,既容易做到也容易表征。这些特定的基质可以用来回答关于组织重建机制中的一些重要问题,这种组织重建将常规创伤愈合与正常的发育和再生区别开来。目前,这些问题还没有解决,其主要是由于缺少生物活性 ECM 的适当标准化的制剂(Reddi,1984)。

· p. 205 ·

皮肤损伤模型中,在生物活性范围内,所限定的胶原-GAG 基质的物理化学特性是非常窄的(图 5-11 和图 5-12)。在动物模型中,对活性基质的描述如此之窄,使得数据可能只限定于一种独特的多孔材料。不同于大多数生物活性物质,这种内涵所限定的基质是不溶性的,所以不能像通常可溶性大分子那样,依其分子量来鉴别;它缺少精确的三维构型,因此不能用 X 射线结晶学来描述;它是高度多孔的而不是形成一均相。尽管如此,数据仍可限定于一个网络,该网络在胶原酶活性存在下,仍能保持其非扩散性,并能提供足够的表面,使高密度细胞与之相互作用;或者可能在它存在的条件下,细胞彼此相互作用。据此我们假设:数据限定于一种独特的物质,该物质在皮肤发育中,作用像一种不溶性的生长因子(Yannas 等,1989)。这类基质不是让创伤床收缩和形成瘢,而是诱导部分生理性组织的合成。如果确实如此,这种基质很可能具有促细胞分裂的活性,因此被认为是一种生长因子。

一致认为:某些种类的 ECM 可能是成熟基膜的变体或前体,它参与调控上皮与间质细胞之间关键性的相互作用,从而导致发育过程中若干组织形成器官(Hay,1981a;Loomis,1986)。图 5-11 至图 5-13 中数据所描述的这种特殊基质一定存在,以使种入的上皮细胞迁入其中,并与从下面创伤床迁入的间质细胞一起生成新皮。故有理由简单推测:胶原-GAG 基质也决定着细胞-细胞间关键性的相互作用。实际上已经观察到:如果伤口愈合过程中,只有上皮和间质细胞而无基质,就没有任何再生的迹象(Troxel 和 Yannas,

1990)，这一串推理提示到：这里所说的再生基质，是基底膜的一种功能类似物。该类似物在被完全降解，并从创伤床扩散出去以前，在皮肤和神经形态形成过程中，参与了上皮-间质细胞的相互作用。在图 5-15(b)中所示的皮肤形态形成的最终结果，并非仅是新生的表皮和真皮，也是新生的基膜[比较图 5-1，图 5-15(a)和图 5-15(b)]。在此过程中，当胶原-GAG 基质完全降解时，电子显微镜下就见不到新合成出的皮肤[图 5-15(b)]。同样在坐骨神经的再生中，最终亦没有见到胶原-GAG 基质的残留碎片。应当承认，这一极有意义的机制需今后进一步研究。

另一研究发现是：再生基质中存在的溶胀的非条纹状 I 型胶原(图 5-6)，不会使血小板凝聚，而条纹状 I 型胶原这方面就很活跃(Sylvester 等，1989)。众所周知，组织损伤后，紧接着首先发生的情况之一，就是血小板凝聚，以及随着血小板衍生生长因子(PDGF)的释放面发生的去颗粒作用，PDGF 是一种起源于间质细胞的细胞分裂物，它参与了正常组织损伤的修复过程(Ross，1986；Lynch 等，1987)。尽管 PDGF 是血小板在创伤早期分泌的，但其它细胞，主要是巨噬细胞，在愈合后期也能合成这种生长因子(Ross，1986，Lynch 等，1987)。由于再生基质不能使血小板凝聚，可以相信在基质处理过的创伤床内，PDGF 以极低的浓度存在，因此在这样的创伤床内，促分裂的效应被强烈地抑制住了，至少在受伤后的最初阶段是这样。我设想 PDGF 浓度的减少，是早期伤口愈合的关键因素，它使伤口愈合过程的动力学及其机制，从收缩和相对随机的细胞增殖，向着暂停、甚至是抑制收缩(图 5-13)和促进细胞有序排列(图 5-18)的方向改变，从而合成的是新皮而不是痂(图 5-14 和图 5-15)。

• p. 206 •

有趣的是考虑基底层与再生基质间结构上的、而非功能上的相似性。图 5-6 启发人们：由于稀释过程中的溶胀作用而几乎完全失去条纹的 I 型胶原，具有一种超级结构(第四种结构)，看上去像基膜中 Ⅳ 型胶原的线状的开放网络或骨架超结构(Fessler 等，1984；Linsenmayer 等，1984；Miller，1984)。如同基膜中的 Ⅳ 型胶原，但不同于 Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ 型胶原，溶胀的 I 型胶原(图 5-6)除了在少区域内，一般不形成纤丝。而另一方面，溶胀的无条纹胶原中的多肽链，沿整个长度上，都有 I 型胶原的三股螺旋结构的特征(三级结构)，而基膜中的多肽链部分是非螺旋的(Fessler 等，1984；Linsenmayer 等，1984；Miller，1984)。另外的一些差别就是胶原间的氨基酸组成，这是基膜中 Ⅳ 型胶原的特征。然而，合成基于 Ⅳ 型胶原组成的胶原-GAG 基质，以及结合于基膜中的其它大分子，如硫酸肝素、核层蛋白，这种尝试会是有意义的。上述合成化学无疑将对理解 ECM 在发育中的作用做出重要贡献。

虽然有所区别，但兔的坐骨神经再生也可自类似的胶原-GAG基质诱导发生。到目前为止所得的证据表明：ECM 类似物诱导坐骨神经再生发生得既快又彻底，比起诱导皮肤合成的 ECM 类似物来，其全降解得较快，而且具有较小的平均孔径(Yannas 等，1987a；1987b 和 1988)。每一类组织和器官的形态形成，都需要一种独特化学组成和物化结构的 ECM，以完成专门的发育任务。这一设想可借助新的 ECM 类似物进行验证。最近，胶原-GAG基质，在狗的膝盖半月板切除了 80%以后，使其得以再生(Stone 等，1990)。

形状和结构，这二种发育系统中不可缺少的属性，不仅需要一个细胞族的活跃增殖与分化，而且还需要一个瞬变的细胞外基质，以使细胞在空间有序化，并有可能诱导遗传信

息的翻译。我期望将来能合成更加复杂的、但仍是确定的各种 ECM 大分子类似物，用来回答发育和愈合过程中的关键问题。

5.6 致　　谢

感谢 Debra Blanchard 帮助打印手稿。这项研究得到 Department of Defense Grant DAMD17-87-C 7130 的支持。

5.7 参考文献

Abbenhaus, J. I., MacMahon, R. A., Rosenkrantz, J. G., Paton, B. C. (1965), *Surg. Forum 16*, 477.

Baer, E., Cassidy, J. J., Hiltner, A. (1988), in: *Collagen, Vol II Biochemistry and Biomechanics.* Boca Raton: CRC Press, Chap. 9.

Bear, R. S. (1942), *J. Amer. Chem. Soc. 64*, 727.

Bello, J., Riese-Bello, H. (1958), *Sci. Indust. Photograph. 29*. 361.

Billingham, R. E., Medawar, P. B. (1951), *J. Exp. Biol. 28*, 385.

Billingham, R. E., Medawar, P. B. (1955), *J. Anat. 89*, 114.

Bowes, J. H., Cater, C. W. (1964), *J. Appl. Chem. 14*, 296.

Bowes, J. H., Taylor, J. E. (1971), *J. Amer. Leather Chem. Assoc. 66*, 96.

Burke, J. F., Yannas, I. V., Quinby, W. C. (Jr.), Bondoc, C. C., Jung, W. K. (1981), *Ann. Surg. 194*, 413.

Cater, C. W. (1963), *J. Soc. Leather Trades Chem. 47*, 259.

Chapman, J. A., Hulmes, D. J. S. (1984), in: *Ultrastructure of the Connective Tissue Matrix:* Ruggeri, A., Motta, P. M. (Eds.). Boston: Martinus Nijhoff, Chap. 1, Fig. 1.

Chvapil, M., Holusa, R. (1968), *J. Biomed. Mater. Res. 2*, 245.

Dagalakis, N., Flink, J., Stasikelis, P., Burke, J. F., Yannas, I. V. (1980), *J. Biomed. Mater. Res. 14*, 511.

Darnell, J., Lodish, H., Baltimore, D. (1986), *Molecular Cell Biology.* New York: Scientific American Books.

Darnell, J., Lodish, H., Baltimore, D. (1986a), in: *Molecular Cell Biology.* New York: Scientific American Books, Chap. 5, Fig. 5-52.

Eastoe, J. E. (1967), in: *Treatise on Collagen, Vol. 1, Chemistry of Collagen:* Ramachandran, G. N. (Ed.). London: Academic Press, Chap. 1.

Ferdman, A., Yannas, I. V. (1987), *Trans. Soc. Biomater. 10*, 207 (abstr.).

Fessler, J. H., Lunstrum, G., Duncan, K. G., Campbell, A. G., Sterne, R., Bachinger, H. P., Fessler, L. J. (1984), in: *The Role of Extracellular Matrix in Development:* Trelstad, R. L. (Ed.) New York: Alan R. Liss, pp. 207–219.

Fischmeister, H. F. (1973), in: *Proc. Int. Symp. RILEM/IUPAC, Prague, Final Report Part II*, p. C-439.

Flory, P. J. (1953), *Principles of Polymer Chemistry.* Ithaca: Cornell University Press.

Flory, P. J., Garrett, R. R. (1958), *J. Amer. Chem. Soc. 80*, 4836.

Flory, J. P., Rehner, J. (1943), *J. Chem. Phys. 11*, 512.

Forbes, M J. (1980), *M.S. Dissertation, Massachusetts Institute of Technology.*

Gordon, P. L., Huang, C., Lord, R. C., Yannas, I. V. (1974), *Macromolecules 7*, 954.

Grillo, H. C., Gross, J. (1962), *J. Surg. Res. 2*, 69.

Gross, J., Lapiere, C. M. (1962), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 48*, 1014.

Hall, C. E., Jakus, M. A., Schmitt, F. O. (1942), *J. Amer. Chem. Soc. 64*, 1234.

Hardy, P. M., Nicholls, A. C., Ryson, H. N. (1976a), *J.C.S. Perkin I*, 958.

Hardy, P. M., Hughes, G. J., Ryson, H. N. (1976b), *J.C.S. Perkin I*, 2282.

Hay, E. D. (Ed.) (1981), *Cell Biology of Extracellular Matrix.* New York: Plenum Press.

Hay, E. D. (Ed.) (1981a), *Cell Biology of Extracellular Matrix.* New York: Plenum Press, Chap. 12.

Heimbach, D., Luterman, A., Burke, J., Cram, A., Herndon, D., Hunt, J., Jordan, M., McManus, W., Solem, L., Warden, G., Zawacki, B. (1988), *Ann. Surg. 208*, 313.

Highberger, J. H., Gross, J., Schmitt, F. O. (1950), *J. Amer. Chem. Soc. 72*, 3321.

Highberger, J. H., Gross, J., Schmitt, F. O. (1951), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 37*, 286.

von Hippel, P. H., Harrington, W. F. (1959), *Biochim. Biophys. Acta 36*, 137.

Hopwood, D. (1977), in: *Theory and Practice of Histological Techniques:* Bancroft, J. D., Stevens, A. (Eds.). Edinburgh: Churchill Livingstone, Chap. 2.

Huang, C. (1974), *Sc. D. Dissertation, Massachusetts Institute of Technology.*

Huang, C, Yannas, I. V. (1977), *J. Biomed. Mater. Res., Symp. No. 8*, 137.

Kauzmann, W. (1959), *Adv. Protein Chem. 14*, 1.

Kefalides, N. A. (1973), *Int. Rev. Connect. Tissue Res. 6*, 63.

Kleinman, H. K., McGarvey, M. L., Hassell, J. R., Martin, G. R., von Evercooren, A. B., Dubois-Dalcq, M. (1984) in: *The Role of Extracellular Matrix in Development:* Trelstad, R. L. (Ed.). New York: Alan R. Liss, pp. 123–143.

Linsenmayer, T. F., Fitch, J. M., Mayne, R. (1984), in: *The Role of Extracellular Matrix in Development:* Trelstad, R. L. (Ed.). New York: Alan R. Liss, pp. 145–172.

Loomis, W. F. (1986), *Developmental Biology.* New York: Macmillan.

Lundborg, G. (1987), *Acta Orthop. Scand. 58*, 145.

Lundborg, G., Dahlin, L. B., Danielsen, N., Gelberman, R. H., Longo, F. M., Powell, H. L., Varon, S. (1982), *Exp. Neurol. 76*, 361.

Lynch, S. E., Nixon, J. C., Colvin, R. B., Antoniades, H. N. (1987), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84*, 7696.

Mainardi, C. L. (1987), in: *Connective Tissue Disease:* Uitto, J., Perejda, A. J. (Ed.). New York: Marcel Dekker, Chap. 23.

Mandl, I., Maclennan, J. D., Howes, E. L. (1953), *J. Clin. Invest 32*, 1323.

Mathews, M. B. (1975), *Connective Tissue.* New York: Springer.

Michaeli, D., McPherson, M. (1990), *J. Burn Care Rehabil. 11*, 21.

Miller, E. J. (1984), in: *The Role of Extracellular Ma-*

trix in Development: Trestad, R. L. (Ed.). New York: Alan R. Liss, pp. 137–156.

Murphy, G. F., Orgill, D. P., Yannas, I. V. (1990), *Lab. Invest. 63*, 305.

Nimni, M. E. (Ed.) (1988), *Collagen, Vol. I, Biochemistry*. Boca Raton: CRC Press.

Nimni, M. E., Harkness, R. D. (1988), in: *Collagen, Vol. I, Biochemistry:* Nimni, M. E. (Ed.). Boca Raton: CRC Press.

Nimni, M. E., Cheung, D. T., Strates, B., Kodama, M., Sheikh, K. (1988), in: *Collagen, Vol. III, Biotechnology:* Nimni, M. E. (Ed.). Boca Raton: CRC Press, Chap. 1.

Peacock, E. E., Jr. (1984), in: *Principles of Surgery, 4th Edition*. Schwartz, S. I., Shires, G. T., Spencer, F. C., Storer, E. H. (Eds.). New York: McGraw-Hill, 289.

Piez, K. A. (1984a), in: *Extracellular Matrix Biochemistry*: Piez, K. A., Reddi, A. H. (Eds.) New York: Elsevier, Chap. 1, Fig. 1.6.

Piez, K. A. (1984b), in: *Extracellular Matrix Biochemistry:* Piez, K. A., Reddi, A. H. (Eds.) New York: Elsevier, Chap. 1, Fig. 1.22.

Piez, K. A., Reddi, A. H. (Eds.) (1984), *Extracellular Matrix Biochemistry*. New York: Elsevier.

Podrazky, V., Steven, F. S., Jackson, D. S., Weiss, J. B., Leibovich, S. J. (1971), *Biochim. Biophys. Acta. 229*, 690.

Reddi, A. H. (1984), in: *Extracellular Matrix Biochemistry:* Piez, K. A., Reddi, A. H. (Eds.). New York: Elsevier, Chap. 10.

Richards, F. M., Knowles, J. R. (1968), *J. Mol. Biol. 37*, 231.

Ring, W., Mita, I., Jenkins, A. D., Bikales, N. M. (1985) *Pure Appl. Chem. 57*, 1427.

Roels, H. (1981), in: *Tissue Repair and Regeneration:* Glynn, L. E. (Ed.). Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press, pp. 265–270.

Ross, R. (1986), *Cell 46*, 155.

Rubin, A. L., Stenzel, K. H. (1969), in: *Biomaterials:* Stark, L., Agarwal, G. (Eds.). New York: Plenum Press, pp. 157–184.

Schmitt, F. O. (1985), *Ann. Rev. Biophys. Chem. 14*, 1.

Silver, F. H. (1977), *Ph. D. Dissertation, Massachusetts Institute of Technology*.

Silver, F. H., Yannas, I. V., Salzman, E. W. (1979), *J. Biomed. Mater. Res. 13*, 701.

Stern, R., McPherson, M., Longaker, M. T. (1990), *J. Burn Care Rehabil. 11*, 7.

Stone, K. R., Rodkey, W. G., Webber, R. J., McKinney, L., Steadman, J. R. (1990) *Clin. Orthopaed. 252*, 129.

Sung, N.-H. (1972), *Ph. D. Dissertation, Massachusetts Institute of Technology*.

Sylvester, M., Yannas, I. V., Salzman, E. W., Forbes, M. J. (1989), *Thromb. Res. 55*, 135.

Toole, B. P., Lowther, D. A. (1968), *Biochem. J. 109*, 857.

Treloar, L. R. G. (1975), *The Physics of Rubber Elasticity, 3rd Edition*. Oxford: Clarendon Press.

Trelstad, R. L. (Ed.) (1984), *The Role of Extracellular Matrix in Development*. New York: Alan R. Liss.

Troxel, K., Yannas, I. V. (1990), unpublished data.

Underwood, E. E. (1969), *Quantitative Stereology*. Addison-Wesley: Reading.

Veis, A. (1964), *The Macromolecular Chemistry of Gelatin*. New York: Academic Press.

Wallace, H. (1981), *Vertebrate Limb Regeneration*. New York: John Willey & Sons.

Wiederhorn, N. M., Reardon, G. V. (1952), *J. Polym. Sci. 9*, 314.

Wolpers, C. (1943), *Klin. Wschr. 22*, 624.

Woolley, D. E. (1984), in: *Extracellular Matrix Biochemistry:* Piez, K. A., Reddi, A. H. (Eds.). New York: Elsevier, Chap. 4.

Yannas, I. V. (1972), *Rev. Macromol. Chem. C7*, 49.

Yannas, I. V. (1981), in: *The Surgical Wound:* Dineen, P. (Ed.). Philadelphia: Lea & Febinger, Chap. 15.

Yannas, I. V. (1988a), in: *Encyclop. Polymer Sci. Eng. 13, Second Ed.*, 317.

Yannas, I. V. (1988b), in: *Collagen, Vol. III, Biotechnology:* Nimni, M. E. (Ed.). CRC Press: Boca Raton, Chap. 4.

Yannas, I. V. (1990a), *Angewandte Chemie 29(1)*, 22–35.

Yannas, I. V. (1990b), in: *Cutaneous Development, Aging and Repair*. Abatangelo, G., Davidson, J. M. (Eds.). Padova: Liviana Press, in press.

Yannas, I. V., Burke, J. F. (1980), *J. Biomed. Mater. Res. 14*, 65.

Yannas, I. V., Huang, C. (1972), *J. polym. Sci. A2.10*, 577.

Yannas, I. V., Tobolsky, A. V. (1966), *J. Macromol. Chem. 1*, 723.

Yannas, I. V., Tobolsky, A. V. (1967), *Nature 215*, 509.

Yannas, I. V., Tobolsky, A. V. (1968), *Eur. Polym. J. 4*, 257.

Yannas, I. V., Burke, J. F., Huang, C., Gordon, P. L. (1975), *Polym. Prepr. Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem. 16*, 209.

Yannas, I. V., Sung, N.-H., Huang, C. (1972), *J. Phys. Chem. 72*, 2935.

Yannas, I. V., Burke, J. F., Gordon, P. L., Huang, C., Rubenstein, R. H. (1980), *J. Biomed. Mater. Res. 14*, 107.

Yannas, I. V., Burke, J. F., Ogrill, D. P., Skrabut, E. M. (1982), *Science 215*, 174.

Yannas, I. V., Ogrill, E., Skrabut, E. M., Burke, J. F. (1984), in: *Polymeric Materials and Artificial Organs, ACS Symp. Series, No. 256*: Gebelein, C. G. (Ed.). Washington: Amer. Chem. Soc., Chap. 13.

Yannas, I. V., Krarup, C., Chang, A., Norregaard, T. V., Zevas, N. T., Sethi, R. (1987a), *Soc. Neurosci. Abstr. 13*, 1043.

Yannas, I. V., Ogrill, D. P., Silver, J., Norregaard, T. V., Zervas, N. T., Schoene, W. C. (1987b), in: *Advances in Biomedical Polymers:* Gebelein, C. G. (Ed.). New York: Plenum, pp. 1–9.

Yannas, I. V., Lee, E., Bentz, M. D. (1988), in: *Applied Bioactive Polymeric Materials:* Gebelein, C. G. (Ed.). New York: Plenum, pp. 313–318.

Yannas, I. V., Lee, E., Ogrill, D. P., Skrabut, E. M., Murphy, G. F. (1989), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86*, 933.

6 牙科充填修复材料

David C. Watts

Department of Restorative Dentistry, University of Manchester, U. K

(鲜苏琴 岑远坤 译 杨文玲 校)

目 录

6.1 引言:牙科复合材料 …… 179

6.2 高分子/陶瓷复合材料 …… 179

6.2.1 复合材料组成 …… 179

6.2.1.1 分析与特征描述 …… 179

6.2.1.2 分散相组成 …… 180

6.2.1.3 单体基质组成 …… 181

6.2.1.4 复合树脂糊剂的配制和流变学 …… 182

6.2.1.5 复合树脂固化后的显微结构 …… 183

6.2.1.6 表面张力,润湿性和渗透性 …… 184

6.2.2 聚合反应 …… 184

6.2.2.1 活化剂与引发剂 …… 184

6.2.2.2 聚合反应热力学 …… 185

6.2.2.3 聚合度(转化率) …… 185

6.2.2.4 非均匀性光透射和固化深度 …… 186

6.2.2.5 光敏单体聚合反应的基本原理 …… 187

6.2.2.6 光敏剂吸收的辐照量 …… 188

6.2.2.7 光敏复合树脂的聚合反应动力学 …… 188

6.2.2.8 聚合收缩 …… 190

6.2.3 机械性能的进展 …… 191

6.2.3.1 表面硬度 …… 191

6.2.3.2 本体弹性和粘弹性的依从性 …… 191

6.2.3.3 断裂韧性 …… 192

6.2.4 二期固化反应与间接充填 …… 192

6.2.5 长期使用中的结构-性能关系 …… 193

6.2.5.1 弹性稳定性 …… 193

6.2.5.2 粘弹稳定性 …… 194

6.2.5.3 热传导和热膨胀 …… 194

6.2.5.4 光学性能与辐射的相互作用 …… 195

6.2.5.5 流体输运性能 …… 195

6.2.5.6 水解不稳定性和溶解性:化学降解 …… 196

6.2.5.7 断裂与疲劳 …… 197

6.2.5.8 磨损过程 …… 197

6.3 玻璃离子粘固剂 …… 198

6.3.1 引言 …… 198

6.3.2 粘固剂的组成 …… 198

6.3.2.1 玻璃组分 …… 198

6.3.2.2 液体组分 …… 199

6.3.2.3 固化调节剂 …… 200

6.3.2.4 双重固化的高分子电解质系统 …… 200

6.3.3 固化反应 …… 200

6.3.3.1 溶解 …… 201

6.3.3.2 凝胶化(初期固化) …… 201

6.3.3.3 熟化(终期固化) …… 202

6.3.4 玻璃离子粘固剂固化后的结构 …… 202

6.3.5 反应动力学和性能的改进 …… 203

6.3.5.1 真空干燥的多元酸 …… 204

6.3.5.2 酒石酸的加入 …… 204

6.3.5.3 玻璃粉的物理形态 …… 204

6.3.5.4 游离氟离子的利用 …… 204

6.3.5.5 玻璃中氧化铝与氧化硅的比例 …… 205

6.3.6 玻璃离子粘固剂固化后的结构/性能关系 …… 205

6.3.6.1 机械性能 …… 205

6.3.6.2 热学和电学性能 …… 207

6.3.6.3 光学性能和美观 …… 207

6.3.6.4 阻射性能 …… 207

6.3.6.5 水化、析出和腐蚀 …… 207

6.3.6.6 氟的释放 …… 209

6.3.6.7 生物相容性和粘接性能 …… 209

6.4 牙科汞合金 …… 210

6.4.1 组分和显微结构 …… 210

6.4.1.1 分类 …… 210

6.4.1.2 低铜(传统型)合金 …… 210

6.4.1.3 高铜混合型合金和单组分合金 …… 210

6.4.2 固化反应和显微结构 …… 211

6.4.2.1 低铜汞合金 …… 211

6.4.2.2 高铜汞合金 …… 212

6.4.3 物理性能 …… 213

6.4.3.1 尺寸变化 …… 213

6.4.3.2 机械性能 …… 213

6.4.3.3 蠕变 …… 213

6.4.4 降解过程 …… 214

6.4.4.1 腐蚀 …… 214

6.4.4.2 汞的释放 …… 215

6.4.5 汞的消除? …… 215
6.5 参考文献 …… 216

符号与缩语表

a	线性吸收系数
a_0	固有裂纹尺寸
a_s	光敏剂的吸收系数
A	热扩散率
C	外加热能强度
C_D	光还原剂的浓度
C_p	热容
C_s	光敏剂的浓度
d	深度
D	光还原剂
D	扩散系数
E_1, E_2	杨氏弹性模量
G'	剪切模量
h	表面热传导系数
$h_i(\Phi_i)$	理论模型或实验决定的函数方程
ΔH	焓变化
$\Delta H_{树脂}$	复合材料中树脂的焓变化
I	引发剂分子
I	光强度
I_0	进入样本表层的光强度
k, k_t, k_p, k_i, k_x	常量
K_I	Ⅰ型应力强度因子
K_{IC}	断裂韧性破坏判据
L	嵌体的线性尺度
L	链长
M	质量
M	在时间 t 的甲基丙烯酸基团的浓度
M	单体
$[M]$	单体浓度
$[M^0]$	所有链自由基的总浓度
M_1^0	自由基的最小链
M_n^0	大分子自由基
M_0	甲基丙烯酸基团的起始浓度
M_t	单位面积粘固剂表面被洗掉离子的总量随时间 t 的变化量

n_1, n_2	折射率
Δn	折射率变化量
r	反射率
R^0	引发剂自由基
R_i	链引发反应的速率
R_p	链增长的速率
R_r	初级自由基的产生速率
S	热应变
S, S^*	光敏剂的基态和激发态
T_g	玻璃化转变温度
T_m	熔化温度
ΔT	温度瞬时变化量
V_B	总体积
V_i	间隙体积
V_m	紧密堆积的体积分数
V_s	内禀(固体)体积
V_r	树脂体积
X	间隙宽度
X	时间 t 的阻聚剂浓度
X_0	阻聚剂的起始浓度
Y, Y_i	几何参数
α	线性热膨胀系数
α	吸收率
α	粘固剂的壁/壁收缩值
β	Williams-Watts 伸展指数参数
γ	Naperian 吸收系数
ε	非填料部分体积分数或空隙率
ε	应变
ε_s	摩尔吸收率
η	粘度
λ	波长
ρ_B	体积密度
ρ_r	树脂密度
ρ_s	内禀(固体)密度
σ	断裂应力
σ_f	断裂强度
τ	透射比
ϕ	引发时的量子产率

ϕ_i	复合树脂糊剂中细、中、粗粒度填料的有效体积分数
ϕ_{resin}	复合树脂中树脂所占分数
ω_f	复合树脂中填料所占的质量分数
BIS-GMA	2,2-双[4-(2-羟基-3-甲基丙烯酰氧丙基)苯基]丙烷
CFA	无接触区
CQ	樟脑醌
CS	压缩强度
DC	转化率
DEGMA	双甲基丙烯酸二甘醇酯
DHEPTI	二羟乙基甲基苯胺
DMAEMA	甲基丙烯酸二甲胺基乙醇酯
DMPTI	二甲基对甲苯胺
DMTA	动态热机械分析
DSC	差示扫描量热法
GIC	玻璃离子粘固剂
HAP	羟基磷灰石
HEMA	甲基丙烯酸羟乙酯
IR	红外线
NFVF	非填料部分体积分数
MDF	无宏观缺陷
OCA	咬合接触区
PEGDMA	聚乙二醇双甲基丙烯酸酯
PSC	悬垂侧链
RSC	树脂粘结陶瓷
TGDMA	二缩三乙二醇双甲基丙烯酸酯
VL	可见光
VLC	可见光固化

• p. 214 •

6.1 引言：牙科复合材料

主要的牙体硬组织，即牙釉质和牙本质，都是天然复合材料，由生物大分子胶原及羟基磷灰石(HAP)微晶体组成。作为牙列缺损修复材料设计研制的基础，已对此类天然复合材料进行了广泛的研究和评述(Braden，1976；Waters，1980；Watts，1989)。就合成复合材料而言，作为牙列缺损修复材料是比较合适的。

"复合材料"一词可用以概括聚合物、陶瓷、金属间的许多复合体在内的绝大多数的牙科临床应用材料(Williams 和 Cunningham，1979)。但在口腔临床医学领域，复合材料(composite)一词通常指的是修复材料的重要亚类，即复合树脂(composite resin)、高分子-陶瓷复合材料(polymer ceramic composite)或树脂粘结陶瓷(resinbonded ceramic)的缩写或同义词。这类材料在其树脂单体基质中含有大量的陶瓷颗粒作为分散相。随着聚合反应的发生，成为坚硬的块状物。对其进一步的限定是，在树脂单体基团固化反应中，陶瓷颗粒并不发生化学变化，这是复合树脂不同于聚丙烯酸盐玻璃或玻璃离子粘固剂之处。

在玻璃离子粘固剂(GIC)中，有反应性的玻璃粉通过提供二价和三价金属离子与聚丙烯酸溶液中高分子主链上的羧酸侧基交联而结合。近来已开发出综合了 GIC 与复合树脂二者优点的混合型产品。

本章重点集中于前面叙述的两种修复材料和牙科汞合金，后者也是一类在临床充填过程中和充填后由流体糊态固化成固态的材料。这三种材料都属国际上广泛研究的课题，下面将按高分子/陶瓷复合材料、玻璃离子粘固剂、牙科汞合金依序讨论。

被用作牙科修复材料的还有其它一些。因为它们属于义齿修复材料和种植材料，其科学研究和临床应用已另有专门论述，故本章不作深入探讨(Reese 和 Valega 1985；Okabe 和 Takahashi，1989)。未涉及的修复材料主要有：牙用聚甲基丙烯酸甲酯及相关聚合物，贵金属及非贵金属铸造合金和陶瓷，陶瓷熔附金属冠、桥材料等。这些义齿修复材料不可避免地需要借助于病人的牙列和口腔结构的印模在牙科技工室制作，因而在材料应用上显著不同于以下所探讨的直接充填修复材料。

• p. 215 •

直接充填是指在治疗过程中，当材料被放置于牙腔内时，材料在口内一定的温度和湿度下固化而不受口腔环境影响。由于固化过程是在约 37℃相对较低的环境温度中发生，意味着该过程进行缓慢或是可能反应不完全，因此其固化方式、反应程度和时间对于这些材料的远期临床效果是十分重要的。

牙科生物材料在体内和体外的性能关系一直存在着争议，也没有任何单一性质或结构特征可完全作为其临床性能的预测指标。

6.2 高分子/陶瓷复合材料

6.2.1 复合材料组成

6.2.1.1 分析与特征描述

牙科高分子复合材料目前多由生产厂家配制为单糊剂型或双糊剂型供临床应用。陶

瓷颗粒组分通常用一种硅烷偶联剂处理，并分散于双甲基丙烯酸酯单体或寡聚物的混合物中。有机相中还含有低浓度的阻聚剂、稳定剂及一些能活化并引发单体聚合或固化反应所需要的化学物质(参见 6.2.2 节)。

单糊剂配方的牙科复合树脂也称可见光固化复合树脂(VLC)，是用特定波长和强度的可见光来引发聚合反应。过去的产品多为紫外光(UV)固化型材料。双糊剂复合树脂可以经混合后自凝，也可经混合后应用可见光达到双重固化。也就是说，双重固化体系中含有自凝和光固化反应所需的引发剂等化学物质，这通常不太严格地被称为催化系统。

当前国际市场上出现的复合树脂配方有 50 多种。它们可分为不同的类别，并在组成和性能上存在着较大的差异(Lutz 和 Phillips，1983；Smith，1985)。生产厂家所公布的复合树脂成分介绍通常较粗略。重要的资料则须通过化学分析才能获得。另外，陶瓷填料的体积比及粒度等影响因素可以通过系统控制其配比变化的对照实验方法来研究。Ruyter 和 Øysaed(1988)对重要的商品配方的分析方法和结果进行了综述，其中专门讨论了有机成分。而 Glenn(1982)和 Smith(1985)分别就复合树脂配方的进展进行了综述，尤其对能替代汞合金、用于承受牙合力的前磨牙、磨牙的充填修复材料即所谓的后牙复合材料予以论述。

6.2.1.2 分散相组成

早期材料中的填料，或称陶瓷增强相，多采用陶瓷氧化物，如氧化硅、氧化铝；也有用玻璃的，其中包括一些质软又可抛光的玻璃粉(Glenn，1982)。多数材料采用无规则形态的颗粒，而不是棒状或球形的颗粒，因为无规则形态的颗粒在树脂中的机械固位性更佳。为获得更接近于牙体组织的高强度复合材料，近来的材料中采用了高含量硬质颗粒的配方，而且陶瓷含量增高也可以降低聚合收缩率。

· p.216 ·

为将复合材料的热尺寸变化减小至与牙体组织相匹配，可选择熔凝石英形式的二氧化硅或诸如硅酸锂铝盐其热膨胀系数为零甚至为负的特种玻璃作为填料。需要与有机单体的折射率相匹配以保证足够的透明度维持美观，这是选择填料时进一步考虑的因素。含有钡、锶和锌等元素的阻射性玻璃粉目前已部分或全部替代了早期产品中使用过的二氧化硅。

硬质填料颗粒的大量加入可以提高压缩强度和刚度，这是由于填料含量增加提高了耐磨性，以及细粒度填料的磨耗大于粗粒度填料(Draughn 和 Harrison，1978)。但是磨耗及其它机械性能依赖于填料的粒度分布、颗粒间的堆积方式和最大颗粒尺寸等。早期的复合材料中所含颗粒直径范围为 50～100μm，而大颗粒、特别是直径大于 20μm 的便可产生磨光困难及抛光性能差的问题。有人设想，充填材料的颗粒间距小于 0.1μm 时可以保护软质树脂不受磨损，从而提高抗磨损性(Smith，1985)。

在所谓微细填料型复合材料中含有的热解二氧化硅颗粒的粒径范围更小，直径约 0.05μm，比表面积约 $50m^2/g$。这些极细的颗粒有增稠作用，在大量与液态单体混合时会出现技术困难。而在以大粒度填料为主的复合材料中加入少量的细粒度填料可以减少这些问题。

许多微细填料是通过热解二氧化硅加入到树脂单体中聚合并经研磨后形成分散料而

制得的。这种研磨制得的聚合物中含有被分散的填料，可进一步与单体配制成糊剂。这种有机填料也有助于降低聚合反应时的体积收缩。采用适当的技术已经生产出了含45%～50%微细填料及含66%～70%(质量比)热解填料的复合树脂材料(图6-1)。

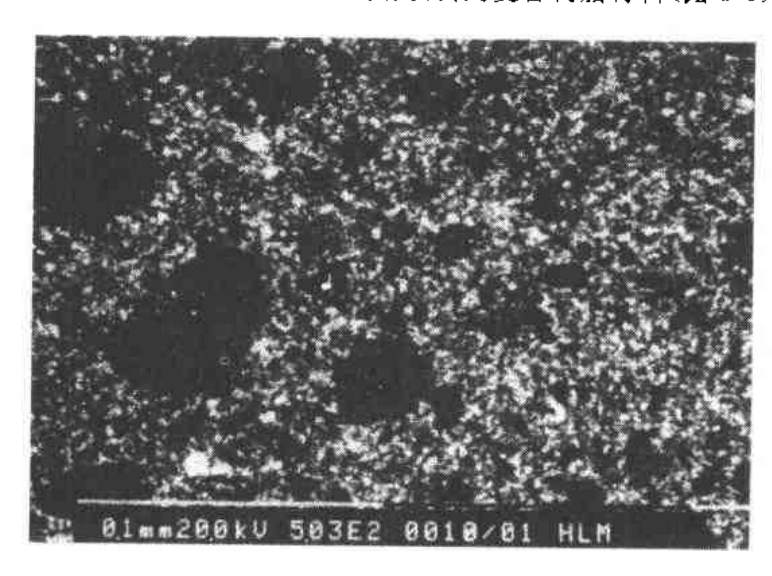


图6-1 含预聚的微细填料的树脂体(黑色区域)及分布在基质中的阻射性氟化锂(小亮区域)的复合树脂电镜照片

· p. 217 ·

综合大颗粒和微细填料的优点，产生了含特定量微细填料及大量二氧化硅或玻璃、填料粒径范围在0.5～5μm的复合材料。在这些混合型材料中，填料颗粒的形态、粒度及粒径分布的组合变化得以实现(Lutz和Phillips，1982)。而填料研磨和分散技术的提高，已能生产出适合于后牙充填修复，质量比可达87%(体积比大70%)的高填料含量的复合材料(参见6.2.1.4节)。

这些无机填料对树脂基质的增强作用由较强的耐久性的基质-颗粒之间的粘结作用来实现。为此，诸如可聚合性硅烷等偶联剂已广泛使用。

6.2.1.3 单体基质组成

大多数复合材料的基质是粘稠状的双甲基丙烯酸芳香酯单体，即2，2-双[4-(2-羟基-3-甲基丙烯酰氧丙基)苯基]丙烷(BIS-GMA)。它由于分子量大和独特的化学结构而具有许多优于低分子量单体的特点：a)低挥发性，b)低聚合收缩，c)固化较快，d)树脂的刚性、强度更高。为了获得适合于分散填料的粘度，BIS-GMA可通过加入多种其它单体、最常用的如双甲基丙烯酸二甘醇酯(DEGMA)和双甲基丙烯酸三甘醇酯(TEGDMA)来调节稠度(Ruyter和∅ysaed，1988)。典型配方为75%BIS-GMA和25%TEGDMA(图6-2)。

在含有其它单体配方的材料中，BIS-GMA部分或完全为双甲基丙烯酸-脂肪族或芳香族聚氨酯共聚物所取代，以获得更有效的光固化、更低的粘度、更低的吸水性和更强的韧性(Glenn，1982)。某一产品的单体配方是重量比为50/50的双甲基丙烯酸聚氨酯与TEGDMA的混合物(Cheng等，1990)。而另一方法是合成BIS-GMA的类似物，使其在结构上不含羟基而成为吸水性低的低粘度单体，从而不需加入稀释剂(Schmitt等，1975)。

$CH_2=C(CH_3)COOCH_2CH(OH)CH_2O-C_6H_4-C(CH_3)_2-C_6H_4-OCH_2CH(OH)CH_2OCOC(CH_3)=CH_2$　　BIS-GMA

$CH_2=C(CH_3)COOCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCOC(CH_3)=CH_2$　　TEGDMA

图 6-2　双甲基丙烯酸酯单体 BIS-GMA 和 TEGDMA 的化学结构

有机单体中也含有低浓度的化学物质，用于诱导和引发聚合反应(参见 6.2.2 节)。

• p. 218 •

6.2.1.4　复合树脂糊剂的配制和流变学

如何将大量玻璃粉或类似颗粒加入并分散于粘稠的树脂基质中是一个技术难题，其中的粒度分布和表面活性剂的使用起着极其重要的作用(Cross 等，1983；Cheng 等，1990)。在下面的讨论中，表面活性剂可被看作是树脂的组成之一。将多至三种粒径分布的填料同时分散于树脂单体中，则可获得颗粒间的最优间隙梯度。对于同时存在细、中、粗三种粒度分布的体系(三峰粒度分布)，作为近似处理，对于粗粒度填料而言，(单体＋细粒＋中粒)混合物表现为均质流体，而对于中等粒度填料而言，(单体＋细粒)混合物表现为均质流体。Cheng 等(1990)对颗粒粒径大小的三峰分布模式推算出下列关系式，可看作 Farris 理论在相对粘度 η 上的扩展

$$\eta = h_1(\phi_1) \cdot h_2(\phi_2) \cdot h_3(\phi_3) \tag{6-1}$$

式中，ϕ_i 代表复合树脂糊剂中细、中、粗粒度填料颗粒分别所占的有效体积比，因此 ϕ_3 可以表示为

$$\phi_3 = \frac{V_3}{[V_1 + V_2 + V_3 + V_{monomers}]} \tag{6-2}$$

$h_i(\phi_i)$代表由理论模型或实验所确定的函数关系。悬浮体粘度的实验数据符合 Mooney 和 Krieger-Docherty 理论方程和 Cheng 所提出的方程式。几个方程之间的差异很小，但通常认为 Krieger-Docherty 方程的总体拟合性最好

$$\eta = \frac{1}{[1 - (\phi/V_m)^{kV_m}]} \tag{6-3}$$

式中，k 是常数，V_m 是紧密堆积的体积分数。这个拟合性较好的函数可用于计算双峰或三峰悬浮体系的粘度，预测具有最小粘度的树脂配比构成。由于考虑到了流变行为，此方法对于优化颗粒复合树脂悬浮物的配比有很大作用。根据双峰或三峰粒度分布模式，单粒度球型颗粒填料理论上的最大的堆积分数可达到或超过 64Vol% (McGeary，1961)。

当复合树脂中陶瓷颗粒加入量达到很高的比例时，就有可能只加入少量的树脂便能充满填料微粒团簇间的间隙，而使表面形成连续性的基质相。少量树脂的加入意味着不增加填料颗粒间的平均距离，不影响填料的性质。这将允许填料颗粒间维持最佳的接触关系，以使复合树脂中应力可通过陶瓷颗粒间接触以及通过树脂基质相来传递(图 6-3)。

· p. 219 ·

树脂粘结陶瓷(RBC)材料不同于可膨胀性树脂的复合材料,对其讨论如下(Cross 等,1983)。

颗粒状填料具有内禀(固态)密度(ρ_s)和内禀体积(V_s),也具有体密度(ρ_B)和体体积(V_B)。非填料部分的体积分数(NFNF)或该填料的空隙率(ϵ)可表示为

$$\epsilon = 1 - \left(\frac{V_s}{V_B}\right) \tag{6-4}$$

以及

$$\rho_B = (1 - \epsilon)\rho_s \tag{6-5}$$

而在质量为 M 的复合树脂中,树脂所占据的间隙体积(V_i)可表示为



图 6-3 钡玻璃填料体积分数为 70%的三峰复合树脂的电镜照片,图中显示出填料颗粒间的接触形式,孔隙度很小

$$V_i = \frac{\omega_f M}{\rho_s} \cdot \frac{\epsilon}{1 - \epsilon} \tag{6-6}$$

式中,ω_f 是复合树脂中填料所占的质量比。在复合树脂中,密度为 ρ_r 的树脂体积 V_r 可表示为

$$V_r = (1 - \omega_f) \cdot \frac{M}{\rho_r} \tag{6-7}$$

假定 V_i 等于 V_r,代入等式后,即得到树脂粘结陶瓷材料所必须满足的条件。如果某一填料粒度分布体系中的孔隙率得以确定,填料的最小质量比可表示为

$$\omega_f^{\min} = \frac{\rho_s(1 - \epsilon)}{\rho_s(1 - \epsilon) + \epsilon\rho_r} \tag{6-8}$$

Cross 等(1983)比较了两种以 BIS-GMA 树脂为基质、石英填料粒度分布不同的复合树脂。如图 6-4 所示,填料含量低的树脂 A 不能满足 RBC 要求的条件;而填料粒度分布偏向小颗粒范围的复合树脂 B 则符合要求。将相关的数据代入方程式(6-8),预测所需填料的最小加入量的质量比为 80.9%。而在此树脂中填料的实际加入量的质量比为 83.5%,相应的石英玻璃的体积比为 0.64。

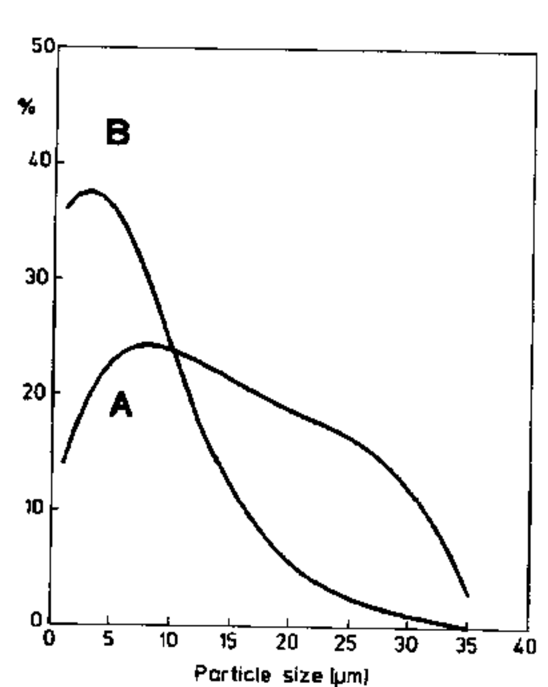


图 6-4 两种含石英树脂材料的粒度分布。A 是可膨胀性树脂复合材料。B 是由粒度间隙梯度良好的填料形成的树脂粘结陶瓷材料

6.2.1.5 复合树脂固化后的显微结构

· p. 220 ·

在固化的牙科复合树脂充填材料内颗粒的排列是呈半随机分布的,并由粒度梯度来

约束。理想状态下，相同材料的不同样本中的分布应呈一致。影像学技术显示这对某些材料确是如此，但对另一些材料则有明显不同(Watts 等，1990)。这在一定程度上可能是由于配料注射过程中，注射器内的流动加速了填料沉积。尽管可以通过表面活性剂减弱，但微细填料通常仍表现出热解二氧化硅颗粒的聚集现象。

某些双糊剂复合树脂有一特征，即在混合时容易混入空气而形成气孔(图 6-5)，而在单一糊剂配方的树脂中则可大大减少气孔(McCabe 和 Ogden 1987)。不过，还是可能存在一些影响不大的微气孔(Cross 等，1983；图 6-3)。

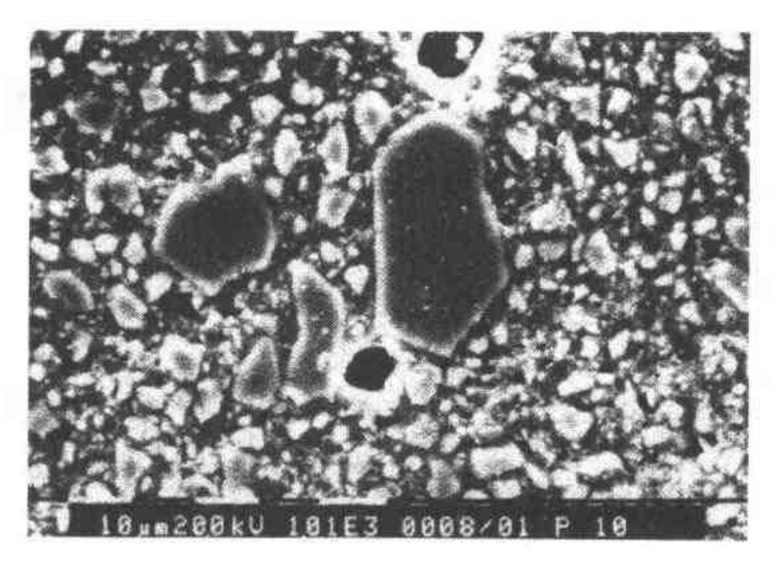


图 6-5 图 6-4 中树脂粘结陶瓷复合树脂 B 的电镜照片，显示气孔结构

复合树脂的表面轮廓和显微结构在应用过程中可能因降解和磨损而改变(参见 6.2.5.6 节和 6.2.5.8 节)。而材料的可抛光性和表面光洁度主要由填料颗粒的大小和种类来决定，并有着重要的临床意义。

6.2.1.6 *表面张力，润湿性和渗透性*

牙科复合树脂和无填料树脂都是应用于牙体硬组织上的。这些材料需要具有微观顺应性和在釉质和牙本质表面的粘结性。因此，未固化时材料的表面润湿和延展性是十分重要的。临床上使用酸蚀法对牙釉质进行预处理，由于形成多孔表面，树脂釉面层中的毛细管流动就至关重要。而控制这一过程的物理因素包括树脂的表面自由能、接触角和粘度(Busscher 等，1987)。粘度是填料含量(参见 6.2.1.4 节)和聚合反应动力学(参见 6.2.2.7 节)的函数，关于粘结方面的机理将会在第 8 章中进一步详细讨论。

6.2.2 聚合反应

6.2.2.1 *活化剂与引发剂*

自凝体系

• p. 221 •

在双组分材料中，糊剂之一含有引发剂，通常是过氧化苯甲酰(BPO)，约占单体的1%～2%。另一种糊剂中便含有活化剂，通常是叔胺类物质，并以 N,N-二羟乙基-对甲基

苯胺(DHEPTI)最为常用,它可保证较好的色泽稳定性而优于传统使用的 N,N-二甲基对甲苯胺(DMPTI)(Asmussen,1980),而加入紫外线(UV)吸收剂可以减弱固化后树脂因叔胺及其副产物而致的发黄现象。

光固化体系

可见光固化复合树脂材料通常应用另一类自由基引发剂,一般是α-1,2-双酮如联苯酰或樟脑醌(CQ)和胺类还原剂,如甲基丙烯酸二甲胺基乙醇酯(DMAEMA)或 DMPTI (Dart 和 Nemcek,1975;Taira 等,1988)。波长约 470nm 的强可见光(蓝色),可以使单糊剂复合树脂聚合,α-双酮吸收了波长范围在 440～480nm 的光能后,可形成激活的三线态。酮基自由基也可引发光聚合反应,这样的酮基在可见光照射下能从周围的还原剂中夺取电子而产生至少 2 个自由基,一个来自酮基,一个来自还原剂。这种强自由基可显著地提高聚合度。树脂中樟脑醌光敏剂含量约为 0.17%～1.035%,DMAEMA 还原剂则在 0.86%～1.39%范围内(Taira 等,1988)。通常,光敏剂-还原剂复合体系在可见光谱内有较宽的吸收带。

6.2.2.2　聚合反应热力学

复合树脂固化反应中的热变化已用差示扫描量热法(DSC)(Antonnuci 和 Toth,1983;Hay 和 Shortall,1988)和光差示扫描量热法(Photo-DSC)(Abadie 和 Appelt,1989)进行研究。用 DSC 测量聚合反应,以及自由基引发剂与阻聚剂间的反应,证实了在许多自凝树脂的主聚合反应前存在诱导期。Photo DSC 的测定,显示了许多可见光体系中,树脂单体的反应为动力学一级反应。

树脂的焓改变 ΔH 可表示为

$$\Delta H_{树脂} = \frac{\Delta H_{复合材料}}{\phi_{树脂}} \tag{6.9}$$

式中,$\phi_{树脂}$是指复合材料中的树脂分数,而 $\Delta H_{树脂}$值在 60.3～154.1 J/g 范围内(Abadie 和 Appelt,1989)。复合树脂应当设计成放热适中,以保证温度的升高在临床容许的范围内。

6.2.2.3　聚合度(转化率)

众多研究(Ferracane 和 Greener,1984 和 1986;Eliades 等,1987;Ruyter 和 Øysaed,1988)证实,双甲基丙烯酸酯单体在聚合中可进行广泛的交联,但同时在最终产物中也有相当量的不饱和残余物,其含量在 25%～45%范围内或转化率为 55%～75%。

未聚合的碳-碳双键可增加 1638cm^{-1}处的红外(IR)吸收,由此可测定聚合反应的转化率,包括:(1)对含填料的树脂直接采用多重内反射 IR 测量;(2)用适宜的有机溶剂抽提填料后,对无填料的树脂薄膜作透射测量。尽管有资料表明,在含大量石英或钡玻璃的复合树脂中,转化率有轻度的减小(Ferracane,1989),这些方法对于同类复合材料仍可以提供可比性结论。

· p. 222 ·

未聚合树脂的性质是值得重视的,特别是对修复体机械性能和尺寸稳定性的影响,但对生物相容性影响小一些(Cox 等,1987)。未转化的甲基丙烯酸酯基团必然是以残余单体

存在于聚合物网络中，或者是通过双官能团的单端反应而形成主链伸出的悬垂侧链(占绝大多数)(图6-6)。再有一种可能便是环化反应、残余单体分子有增塑剂作用，可降低聚合物网络的强度，并且强度的降低将持续发生直至单体从树脂中游离到口腔环境中时止。悬垂侧链在树脂中则是一种永久性的增塑剂。即使就每种复合树脂而言，收缩率会随着转化率的升高而增加(参见6.2.2.8节和6.2.4节)，人们仍希望提高转化率以制造出更硬、更耐久的树脂。

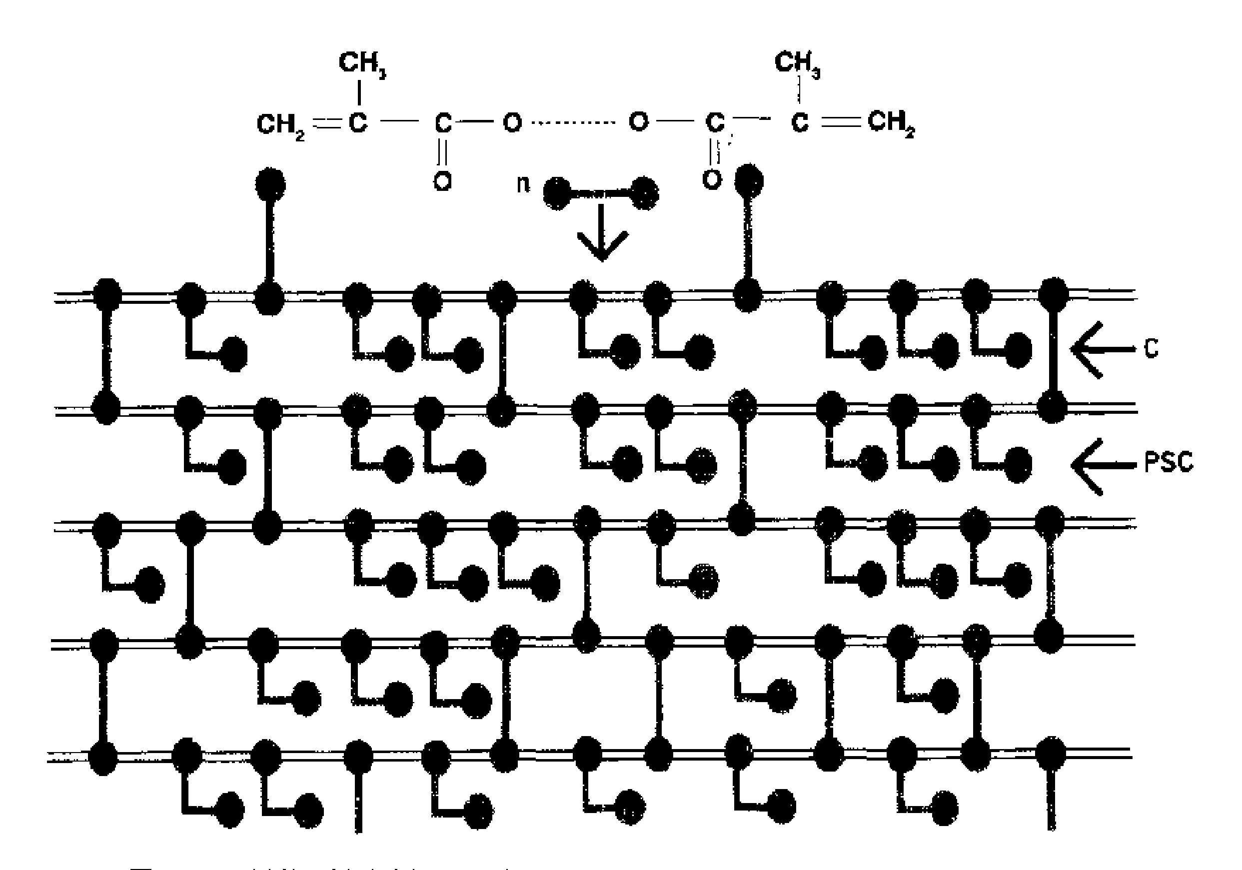


图6-6 双甲基丙烯酸酯树脂基质的形成，C为交联键，PSC为固化不全所致的悬垂侧链

对于特定的可见光固化产品，其转化率依赖于：

a) 达到复合树脂表面的光线强度；

b) 光照时间；

c) 反应体系内的热能，主要由环境温度所决定。

稀释剂单体分子的结构、组成和极性影响着转化率、收缩率、吸水性和机械性能，树脂中BIS-GMA所占比例越大，转化率就越低(Ruyter和Svendsen，1977；Asmussen，1982；Vankerckhoven等，1982)。

• p.223 •

6.2.2.4 非均匀性光透射和固化深度

可见光固化树脂的重要特征之一，是光在材料中透射衰减所致固化深度的改变。多种技术包括显微硬度图像(de Lange等，1980；Watts等，1984)和转化率测定(Ruyter和Øysaed，1982)已用于研究复合充填材料的固化深度变化。针对几种技术也进行了比较

(Ferracane，1985；de Wald 和 Ferracane，1987；Rueggeberg 和 Craig，1988)。

图 6-7 表示的是显微硬度对深度的典型关系，并使用多个参数来描述固化深度的特点，其中包括当达到峰值硬度 80%时的深度(Watts 等，1984)以及硬度为最低检测值时的深度(Cook 和 Standish，1983)。正如 6.2.2.3 节中所指出的，未完全固化的树脂机械性能降低，色泽稳定性差，易着色。

随着固化光源强度的提高，照射 20～30s 至少可固化 2～3mm 厚的材料。在材料内部光的强度由于树脂和填料颗粒以及牙体组织吸收和散射而减弱。可见光的穿透性能优于紫外线，并且用较长的照射时间可获得更大的固化深度，如照射 40s 后固化深度可达到 4mm。

• p. 224 •

激活聚合反应所需的光的强度最低阈值约为 $500Wm^{-2}$(Watts 等，1984)，但在临床应用过程中可见光固化复合树脂对环境中光的强度敏感，较长时间的暴露可激活部分聚合反应，这对于糊剂材料的流动性有不利的影响(Dionysopoulos 和 Watts，1990)。

6.2.2.5 光敏单体聚合反应的基本原理

光活化过程的主要步骤如下所示，相关速度常数 k：

光敏反应：$S \Rightarrow S^*$　(6-10)

$S^* + D \Rightarrow 2R^\cdot$　(6-11)

链引发 (k_i)：$R^\cdot + M \Rightarrow RM^\cdot$　(6-12)

链增长 (k_p)：$M_n^\cdot + M \Rightarrow M_{n+1}^\cdot$　(6-13)

链终止 (k_t)：$M_n^\cdot + M_m^\cdot \Rightarrow M_{(n+m)}$　(6-14)

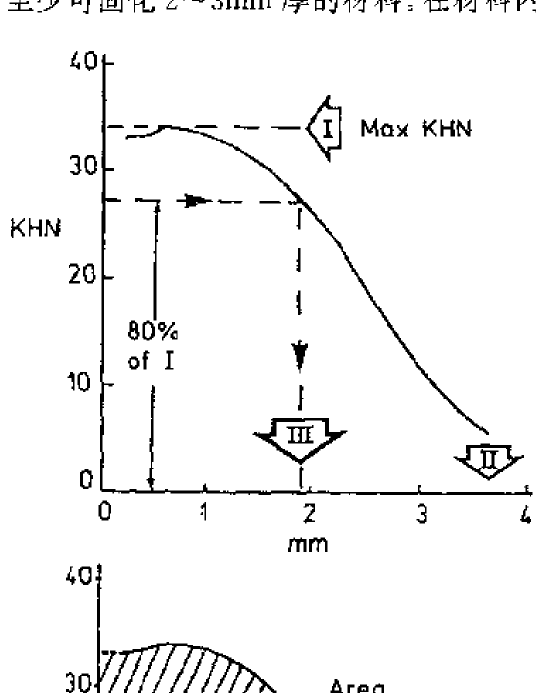
阻聚/缓聚反应

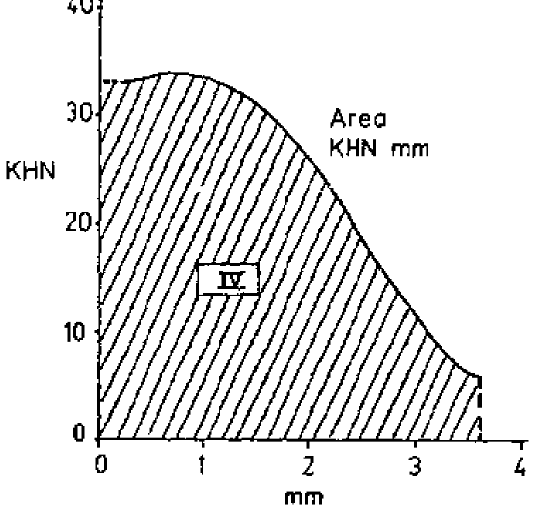
(K_x)：$M_n^\cdot + X \Rightarrow M_nX^\cdot$　(无活性)　(6-15)

$R^\cdot + X \Rightarrow RX^\cdot$　(无活性)　(6-16)

S 和 S^* 分别代表光敏剂的基态和激发态；D 代表光还原剂(通常为叔胺)，M 是单体，X 是阻聚剂，$R^\cdot$ 和 M_n 分别代表引发剂和大分子自由基。一旦特定的化学物质存在，可能还会发生链转移反应。

在自凝体系中，双组分糊剂或液体混合后，上式中等式(6-10)就不存在，而等式





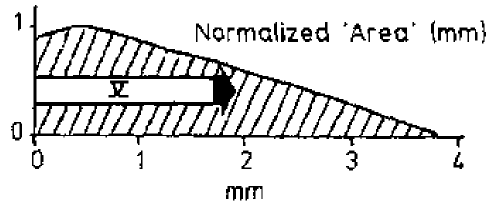


图 6-7　光固化树脂 Knoop 显微硬度(KHN)随深度变化的描述参数；Ⅰ：最大硬度值；Ⅱ：硬度值为零时对应的深度；Ⅲ：对应于峰值硬度 80%处的深度；Ⅳ：硬度/深度曲线下区域的面积；Ⅴ：标准化区域的面积

(6-11)被修正为

$$I + D \Rightarrow 2R^{\cdot} \tag{6-17}$$

式中，I 代表引发剂分了如过氧化苯甲酰，D 代表叔胺还原剂。

6.2.2.6 光敏剂吸收的辐照量

首先，必须确定照射到试样表面光的强度与进入试样内深度间的关系。这可由 Lambert 法则表示为

$$I = I_0 e^{-\gamma d} \tag{6-18}$$

式中，I_0 是到达试样表面的光线强度，而 I 是在表面以下深度为 d 处的光线强度。γ 是介质的 Naperian 吸收系数。透过率 τ 随 10 的指数变化，代表了介质内深度 d 处可获得的光线强度，定义为

$$\tau = \frac{I}{I_0} = 10^{-\alpha} = 10^{-ad} \tag{6-19}$$

式中，α 是吸收率，a 等于 $2.303 \times \gamma$。十进制线性吸收系数 a 综合考虑了树脂体系中所有成分的吸收效应以及散射效应。其次，在介质深度 d 处，厚度为 δd 的断面中光敏剂吸收的光强表示为

$$I_a = I \cdot [1 - e^{-a_s \delta d}] \approx I \cdot a_s \delta d \tag{6-20}$$

式中，a_s 为光敏剂的吸收系数。根据 Beer 法则，$a_s\delta d$ 可表示为

$$a_s \delta d = \varepsilon_s C_s \tag{6-21}$$

式中，ε_s 是光敏剂(浓度为 C_s)在特定吸收频率下的摩尔吸收率(消光系数)。

复合树脂体系对非均一的单色光的吸收，可用在表面以下深度 d 处单位体积中光敏剂吸收的量子数表达

• p. 225 •

$$I_a = \varepsilon_s C_s I_0 10^{-ad} \tag{6-22}$$

对于光敏剂分子和复合树脂与复色光(波长 λ)之间的相互作用归纳如下：

$$I_a = C_s \int I_0(\lambda) \varepsilon_s(\lambda) 10^{-a(\lambda) d} \mathrm{d}\lambda \tag{6-23}$$

在讨论樟脑醌作为光敏剂(峰值吸收在 470nm 处)性能时，作为一级近似处理，可用等式(6-22)来计算(通常可以认定，在光强较大时，复合树脂内某一深度处的光敏剂浓度 C_s 为常量)。

光敏剂 R_r 的初始自由基产生速度表示为

$$R_r = 2\phi I_a \tag{6-24}$$

式中，ϕ 是引发反应阶段的量子产率(Odian，1981)。

因为复合树脂是粘滞的，在低转化率下形成凝胶结构，故可认为光敏剂及其自由基生成物不会很快扩散(Burns 和 Dainton，1950)。如果假设为稳定状态，引发剂自由基的产生与消耗速度很快达到平衡，R_r 即等于引发反应速率 R_i。这种假定需要光还原剂浓度 C_R 与光敏剂浓度 C_s 相当。

6.2.2.7 光敏复合树脂的聚合反应动力学

单体的消失速度与聚合速度其实是相同的，可由链引发和链增长的速率即 R_i 与 R_p

之和来计算，因为这两步反应都要消耗单体，但是前者 R_i 相对较小甚至可忽略不计，故

$$-\frac{d[M]}{dt}=R_p=k_p[M^{\cdot}][M] \tag{6-25}$$

式中，$[M]$为单体浓度，$[M^{\cdot}]$是从 M_i 开始到比它链更长的链所有自由基链的总浓度。

正常终止模式

如果再作一次稳定状态假设，大分子自由基浓度很快达到定值，这等于引发速率与正常的终止速率相等，因此：

$$R_i=2k_t[M^{\cdot}]^2 \tag{6-26}$$

重排并代入等式(6-25)可得

$$R_p=k_p[M]\left\{\frac{R_i}{2k_t}\right\}^{0.5} \tag{6-27}$$

等式(6-24)可取代 R_i 而得到

$$R_p=\frac{d[M]}{dt}=k_p[M]\left\{\frac{\phi I_a}{k_t}\right\}^{0.5} \tag{6-28}$$

从照射开始到时间 t 积分，得到转化率的表达式

$$DC=\frac{M_0-M}{M_0}=1-\exp[-k_pk_t^{-0.5}(\phi I_a)^{0.5}t] \tag{6-29}$$

• p. 226 •

M_0 是甲基丙烯酸甲酯官能团的初始浓度，M 为其在时间 t 时的浓度。此方程与吸收光强度 I_a 的等式(6-22)或等式(6-23)相结合，可预测在恒定的转化率时，固化深度的最大值 d 与 $\log I_0$ 和 log(照射时间)成线性关系，斜率为 $1/a$ 和 $2/a$(Cook，1982)。等式(6-28)和(6-29)是进一步与聚合收缩动力学、表面硬度的变化和材料的机械性能相关的(见 6.2.3 节)。

阻聚模式

如果阻聚剂初始浓度 X_0 相对较大(以树脂相中单位体积的摩尔数表示)，活性也相对较高，阻聚剂可在聚合初期延迟链的增长过程，Burnett(1954)指出在这种情况下

$$X_0-X\approx R_it \tag{6-30}$$

式中，X 为时间 t 时阻聚剂的浓度，Cook(1982)认为在所有深度处包括最大深度处 X 均接近零，因而

$$X_0\approx R_it=2\phi I_at \tag{6-31}$$

再次用等式(6-22)取代 I_a，可预测到最大固化深度 d 与 $\log I_0$ 和 $\log t$ 呈线性相关斜率为 $1/a$。

模型的经验拟合

尽管阻聚模式比光照时间引起的固化深度的变化有着更好的理论适合性，正常终止模式以及阻聚模式与 Cook(1982)从紫外光固化复合树脂所获得数据均非常吻合。Cook 和 Standish(1983)又发现可见光敏复合树脂固化深度与辐照时间的对数关系，两种模式亦均呈一致，但仍显示为支持阻聚模式。在其它可见光固化型复合树脂的薄层试样的固化

中却未发现诱导期的证据(Braem 等,1987)。如果单体加入,链转移剂也能产生诱导期。

6.2.2.8 聚合收缩

收缩方向和粘结性

复合树脂的聚合收缩,特别是在材料与牙体组织界面的垂直方向上的收缩,有着重要的意义(Davidson,1985)。这可能引起粘接失败、界面裂隙形成,或即使维持这种粘合状态也会引起残余牙结构的变形。收缩是一个向量,复合树脂的收缩方式常常是各向异性的,尤其是将树脂材料置于开放洞型中时。

随着固化开始,凝胶化后期的固化收缩是有重要的临床意义的。凝胶形成前期,流动性可以补偿收缩效应。但是,可见光固化型复合树脂会很快达到凝胶点,在 24h 内的体积收缩为 2.5%~5.0%;并且,无论固化方式如何,材料充填后的 10min 内已发生该收缩量的 65%~75%(Feilzer 等,1988)。

• p. 227 •

由于固化时树脂较大的体积变化,使复合树脂聚合中有些收缩是不可避免的。对于乙烯基的聚合反应,其收缩与一个范德瓦尔斯键和一个双键转化成两个共价单键有关。体积变化约为 $22.5\times10^{-6}m^3mol^{-1}$(Patel 等,1987)。增加惰性材料的体积,无论是有机或无机填料,都可以降低树脂的整体收缩率,这仅仅是由于参与反应的单体较少。但为使填料加入量达到最高限度,通常是添加稀释性单体降低树脂粘度,以增大填料的含量。而稀释性单体越少,相应的收缩率会越大。所以填料加入量的增加并非一定能获得收缩率显著减少的效应(Wallst 等,1988a;Ferracane,1989)。

收缩率的大小直接随树脂体积分数、转化率和糊剂中甲基丙烯酸酯官能团的起始浓度而变化。而甲基丙烯酸酯官能团的初始浓度值又与糊剂中的树脂单体的平均分子量成反比。

最佳转化率与最小聚合收缩率是两个相对立的目标,已研究过聚合时发生膨胀或无体积变化的单体系统,但是,由于受其它一些限制而尚未商品化(Thompson 等,1979;Stansbury,1990)。可供选择的办法是应用二次固化的树脂嵌体(见 6.2.4 节)。

尽管聚合收缩仍是一重要的问题,但是口腔环境可使收缩效应轻度降低。溶剂随时间的吸收效应表明,牙科复合树脂的膨胀可以在一定程度上抵消收缩所致的裂隙(Asmussen,1975)。微细填料复合树脂因所含树脂量多而显示出高出传统型树脂 2.5 倍的吸水量。但吸水量的大部分用于单体或低聚物移出所遗留的孔隙的填充,从而限制总体膨胀量最多仅为聚合收缩量的 1/3(Söderholm,1984;Soltesz 等,1986)。

收缩应变的动力学分析

通过膨胀量或密度测定,可以确定树脂的收缩是整体体积的变化。此外,对盘形试样也进行了与试样表面垂直的单一方向收缩测量(Bausch 等,1982;Walls 等,1986;Watts 和 Cash,1991;Feilzer 等,1989)。

典型的收缩量-时间关系如图 6-8 所示。如作稳态假设,根据方程(6-29),当引发剂自由基和大分子自由基的浓度维持恒定时,可见光固化过程中收缩量的动力学满足下面的指数表达式:

$$收缩量 \quad \propto (1 - e^{-t/\tau}) \qquad (6\text{-}32)$$

• p. 228 •

式中，τ 是总体时间常数。但图 6-8 显示出近乎线性的初始收缩变化，这意味着在可见光固化初期，自由基的稳定浓度尚未达到，前期效应可表达为 t/τ 指数，此函数曲线的起始部分是（准）线性的（Oster 和 Yang，1968；p. 132）。因此，其动力学可用 2 个参数表示（Watts 和 Cash，1991）：

(i) 总体时间常量 τ——收缩量达到最终值的 0.632 或$(1-e^{-1})$所需的时间。

(ii) 在前 10s 内的绝对收缩率，用以描述初期收缩。

用描述指数型拉伸松弛的 Williams-Watts 函数处理高度交联的玻璃态材料，可获得有关收缩动力学的时间依赖性长期效应的更确切的表达式（Williams 和 Watts，1970，1971；Kloosterboer 和 Lijten，1988）为

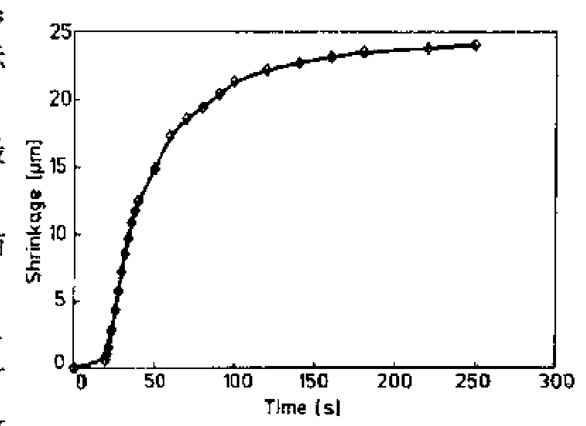


图 6-8　典型的光固化复合树脂的聚合收缩动力学

$$收缩量 \propto 1 - \exp[-(t/\tau)^{\beta}] \qquad (6\text{-}32a)$$

式中 $0<\beta\leqslant1$，典型的 $\beta=0.3-0.5$。这一行为模式是玻璃态的特点，反映了链段运动服从分形-时间随机过程（Bendler，1984；Shlesinger，1984；Klafter 和 Shleinger，1986；Dorfmüller 和 Williams，1987）。

可见光固化材料的固化速度变化极大，时间常数 τ 的变化范围在 8～26s，但根据方程（6-28），它取决于光的强度的平方根。时间常数极小的材料可表现出发生迅速的初始收缩。这意味着在可见光固化树脂粘结结构中的高固化应变率。

6.2.3　机械性能的进展

6.2.3.1　表面硬度

光照停止后，可见光固化树脂试样在环境温度下，其表面硬度仍随时间而增加（Leung 等，1983；Hansen，1983；Watts 等，1986），当然，已报道的时间长短各有不同。表面硬度的变化至少能部分反映出整体性质的改变。Johnson 等（1985）根据非线性回归提出了关于此种效应的经验数学模型。它合并了方程（6-29）和（6-32）中所示的指数项，但包含两个时间常量。这与以上讨论过的可见光固化动力学相符。

6.2.3.2　本体弹性和粘弹性的依从性

Braem 等（1987）报道了弯曲时杨氏弹性模量随时间的变化，它遵循类似于收缩和硬度的变化模式。尽管缺乏有力证据，生长中的树脂交联网络与更高交联度的树脂微区可能不是同质的。随着固化反应引发和网络的生成，诸如静蠕变和蠕变恢复等粘弹特性的相似变化很明显（Odén 等，1988）。

6.2.3.3 断裂韧性

断裂韧性破坏判据(K_{1C})被广泛应用于牙科修复体。Lloyd 和 Adamson(1987)确定了几种复合树脂和其它修复材料的 K_{1C}随时间变化的关系。复合树脂显示出 K_{1C}的持续增长,直至因吸收水分和有可能发生水解反应而引起 K_{1C} 下降时为止。断裂应力(σ)依赖于试样的固有裂纹大小 a_0 及 K_{1C}

$$\sigma = 0.89K_{1C}(a_0\pi)^{-0.5} \tag{6-33}$$

• p.229 •

在几种复合树脂中,网络生长时 a_0 均是随着时间而变化的(Lloyd 和 Adamson,1987)。Broutman 和 McGarry(1965)在交联的聚甲基丙烯酸甲酯中发现,a_0 随着交联反应的进行而减小。

6.2.4 二期固化反应与间接充填

通过在口外升高至约 100～120℃温度下,常用压力或强光使复合材料嵌体修复体发生固化,至少可以部分缓解聚合收缩引起的许多临床问题(Watts,1990)。在这种二期固化过程中,聚合收缩过程得以完成,转化率提高,同时也可以进行自由体积下的回韧/松弛过程。

复合树脂嵌体材料的动态热机械分析揭示了二期固化的作用(图 6-9)。在室温下,可见光固化型树脂有两个明显的损耗峰。较高温度(α)峰是由于玻璃化转变(T_g)而产生,较低温度(β)峰则由于玻璃态时悬垂侧链的运动而产生。而在二期固化时,β峰降低,α峰则移向更高的温度,与侧基的进一步交联相一致(Dionysopoulos 和 Watts,1989)。残余单体的析出量可因转化率的增加而减少。一般二期固化可以使转化率增加 5%～15%。转化率的增加可使复合树脂在水和乙醇中的溶解度减少 30%～50%(Ferracane,1989)。

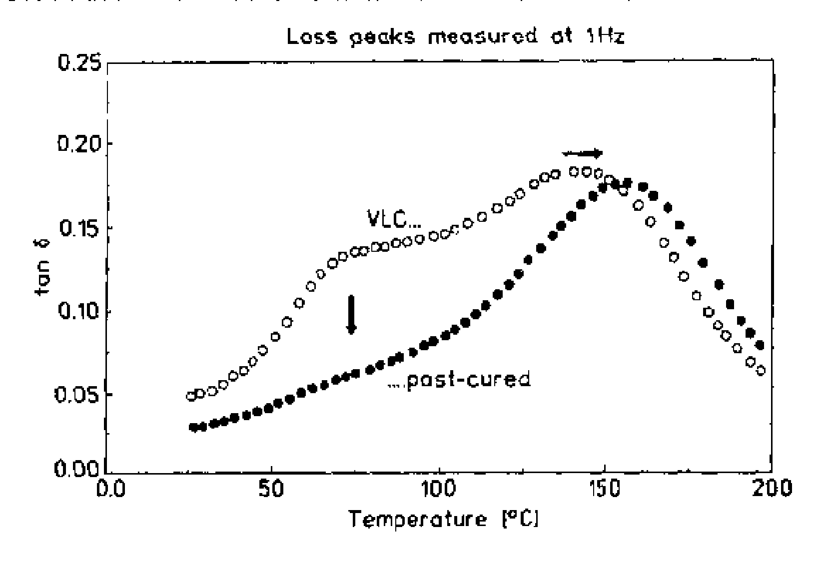


图 6-9 混合型复合树脂嵌体材料的动态热机械分析结果(Dionysopoulos 和 Watts,1989)。损耗检测频率为 1Hz。经光固化的材料中仅显示出因悬垂侧链的运动而产生的 β 损耗峰,该峰在 120℃时经二期固化被压低,而 α 峰表征玻璃化转变的 α 峰移向更高温度

使用复合树脂嵌体的必然结果，是它们必须借助一种可聚合的粘固剂粘合就位，尽管只是一薄层，这些粘固剂本身也必然会发生聚合收缩。考虑到此种情况下发生的收缩，这种粘固是否有效可能尚存疑问。

根据二维窝洞模型，对收缩问题的分析得出收缩应力(σ)的表达式为

$$\sigma = \alpha \cdot [L/xE_1 + 1/E_2]^{-1} \quad (6\text{-}34)$$

· p. 230 ·

L 为粘固于牙齿窝洞中嵌体线性尺寸，两侧各有嵌体/洞壁间隙平均宽度($x/2$)(图 6-10)。α 是粘固剂的洞壁/壁间收缩量。E_1 和 E_2 分别为嵌体和粘固剂的杨氏弹性模量。

Shrinkage strese in bonding of inlays

Enamel　Inlay　Enamel

—— L ——

$\overline{X/2}$

图 6-10　尺寸为 L 的复合树脂嵌体的二维模型，粘合于牙体窝洞中，其聚合收缩由周边树脂粘固剂的固化所致，总尺寸为 x

因此欲减少收缩应力(σ)，则需考虑材料固有性质和嵌体特异性尺寸两方面因素：对于给定的 L 值，则应减小 X，E_1 和 E_2。

但是 E_2 与有填料的树脂类粘固剂的收缩量(α)相关。同样地应看到粘弹性可导致粘固剂弹性模量 E_2 时间依赖性应力松弛。计算表明，粘固剂的收缩应力约有 5～10MPa (Watts，1990)。与釉质的粘结是可以承受这样的应力的，但与牙本质的粘结却可能发生破裂。

6.2.5　长期使用中的结构 性能关系

当牙科复合树脂修复材料达到其最佳固化水平时，在长期使用过程中的性能要求着重于其稳定性和美观。稳定性首先是与尺寸变化相关：在无论是机械应力、温度变化或是液体交换等作用下，修复材料都不应表现出过度的或是永久的应变位移。其次，稳定性还与在口腔环境中的抗降解性能有关。降解过程常常因口腔内液体和表面磨损各自独立或联合作用，及在潜在的疲劳和断裂过程中产生。美观主要是指材料固有的光学性能和色彩匹配性问题，也涉及对抗着色的能力。但是影像学对比度分析对于发现邻近充填材料牙齿的龋坏是十分重要的。

6.2.5.1　弹性稳定性

· p. 231 ·

当增强剂的加入量增加时，复合树脂的机械稳定性有提高的趋势。特别对于弹性模量、硬度、压缩屈服强度、蠕变抗性、弯曲强度等彼此相关联且均与压缩特性相关的这些物

理量尤为明显。复合树脂配方的研究实验允许使用非线性函数，以单纯依靠填料体积分数来预测材料性能(Braem 等，1989)。尽管由于填料粒度分布不同，树脂的化学性质以及固化程度不同，材料的弹性模量有相当大的差异，但得到的对数或多元函数的相关系数在0.948～0.998之间。这些结论表明，填料体积是复合材料弹性模量最重要的决定因素。正如复合材料理论所预计的那样，填料的平均粒度对模量的影响很小。但只是当加入含有大颗粒填料的时候才有可能获得很高的填料体积，因为模量主要由填料颗粒堆积控制。所以，均单一小颗粒填料的复合树脂由于堆积分数的限制而不可能获得最大的模量值(Ferracane，1989)。

6.2.5.2　粘弹稳定性

屈服强度和蠕变与填料含量间也有相似的关系(Ferracane 等，1985；Odén 等，1988)。在静压缩中受到 37MPa 的应力时，2h 以后即有明显的蠕变，可达 0.06%～0.04%。而填料量大的树脂较之微细填料的树脂有着明显的抗蠕变能力，这些结果与在类似条件下的牙用汞合金、特别是高铜汞合金相似(Malhotra 和 Asgar，1978)。树脂在其良好溶剂乙醇中贮存时，树脂的蠕变明显地增加，但水对此影响要小得多。

6.2.5.3　热传导和热膨胀

在口腔环境中，复合树脂经历瞬间温度变化，当材料内部存在着瞬间温度梯度时，这种梯度关系受其材料的本体性质-热扩散率 A 的控制。反之，对于金属修复体而非复合树脂而言，材料内部各处温度梯度实际上是一致的。材料内部的瞬间温度是由其表面的热传导速度所控制的，其相关参数为表面热传导系数 h。某些修复材料，包括那些含高导热性填料的复合树脂，其瞬间温度变化值 ΔT 是由 A 和 h 控制，它代表着温度的升高，由下式表示：

$$\Delta T = C[1 - e^{-\lambda t}] \tag{6-35}$$

式中，C 是外加热量的大小，λ 表示为

$$\lambda = \left[\frac{h}{\rho C_p}\right]Y_1 + AY_2 \tag{6-36}$$

式中，ρ 为密度，C_p 为热容量，Y_1 为几何参数。已经测量了许多复合树脂修复材料的热扩散率，而且与牙体组织作了比较(Watts 等，1983；1987)。热扩散率随树脂中的填料体积分数而缓慢增加

$$A(\mathrm{mm^2 s^{-1}}) = 0.086 + 0.0027V_f \tag{6-37}$$

线性热应变 S，表示为

$$S = \alpha\Delta T \tag{6-38}$$

式中，α 为线性热膨胀系数，它与无机填料的体积分数有很强的负相关关系(Kullmann 和 Pötters，1984)。超出 20～60℃温度的变化范围时：

$$\alpha = 80.21 - 83V_f \tag{6-39}$$

温度的升高减小了弹性模量(Draughn，1981)，因而由树脂的热应变可计算出热应力[等式(6-38)]。

6.2.5.4 光学性能与辐射的相互作用

· p. 232 ·

具有美学效果的牙齿修复材料应当与牙体硬组织的光学性质相匹配，尤其是在颜色和半透明度方面。根据 Fresnel 关系，对于入射到折射率分别为 n_1 和 n_2 的两种介质界面上的光线，其反射率 r 为

$$r = \frac{[n_2 - n_1]^2}{[n_2 + n_1]^2} \tag{6-40}$$

因此，当树脂基质和填料的折射率相匹配时，复合树脂才是半透明的（Van Krevelen，1976）。甲基丙烯酸酯树脂的 $n \approx 1.5$，通过改变基质单体和稀释性单性的比例，如 BIS-GMA/TEGDMA，可以在小范围内改变折射率。在玻璃粉填料中，广泛使用的钡玻璃在波长 470nm 处，$n = 1.552$。在同等条件下，锶玻璃的 $n = 1.506$。

散射理论不宜于处理具有适当的粒度范围、体积分数和折射指数增量 Δn 的玻璃颗粒复合树脂。Rayleigh 散射描述的是相对于波长较小的颗粒，如果 Δn 很小，Rayleigh-Gans 散射可以用于大些的颗粒，更普遍的 Mie 理论仍还未完全实用。倒是 Clewell(1941)的经验关系得到广泛应用。Kubelka 和 Munk(1931)提出的一套经验公式是广为使用的，它主要是与反射光谱相结合，共同用于描述不透明性与颜色的特征(Miyagawa 和 Powers，1983)。

生产的复合树脂可有不透明和半透明两种形态，与牙列不同区域相匹配。加入少量的金属色素可以产生不同的色彩，它们对光是吸收而非散射的。

当可见光固化树脂固化时，折射率变化很小，但可使光传导及复合树脂的美观产生显著变化，半透明度可以增加(图 6-11)或减小，这取决于 $n_{树脂}$ 是大于或者小于 $n_{玻璃粉}$ 而定。樟脑醌光敏剂会给单体增加黄色，但可随着其被消耗而使颜色消失。残余胺还原剂可能在临床应用中降解，从而导致复合树脂褪色。

· p. 233 ·

表面的反光性和光泽度与填料的平均粒径有很大关系。可抛光性复合树脂是有粒径小于或等于光的波长的 0.5μm 的填料，可因镜面反射而保持光泽。在可能含有紫外光成分的人工照明条件下进行复合树脂的配色是有困难的。

对于后牙修复十分重要的特性是复合树脂的射线阻射性，可以通过加入钡、锶或锌配方的玻璃粉而实现，玻璃中重金属氧化物的质量与阻射性之间有高度相关性。但这些玻璃粉是易于水解的，特别是在酸蚀作用下(见 6.2.5.6 节)。稀土元素氟化物，例如镧的氟化物，已被成功地添加并分散于某些微细填料型复合树脂中(图 6-1)。

6.2.5.5 流体输运性能

诸如水这样的流体在复合树脂中的扩散被普遍认为是 Fickian 扩散模式，其中扩散质的增量与时间的平方根成正比(Braden 和 Clark，1984)。但是，用特定的染料在复合树脂中进行的扩散实验发现，边界层的运动具有二级吸附特性(Thomas 和 Windle，1978；Mair，1989)。水的吸收可引起复合树脂的轻度膨胀，但仍不足以补偿聚合收缩。复合树脂修复体结合界面处应力松弛可在除强疏水性外所有树脂材料中出现。

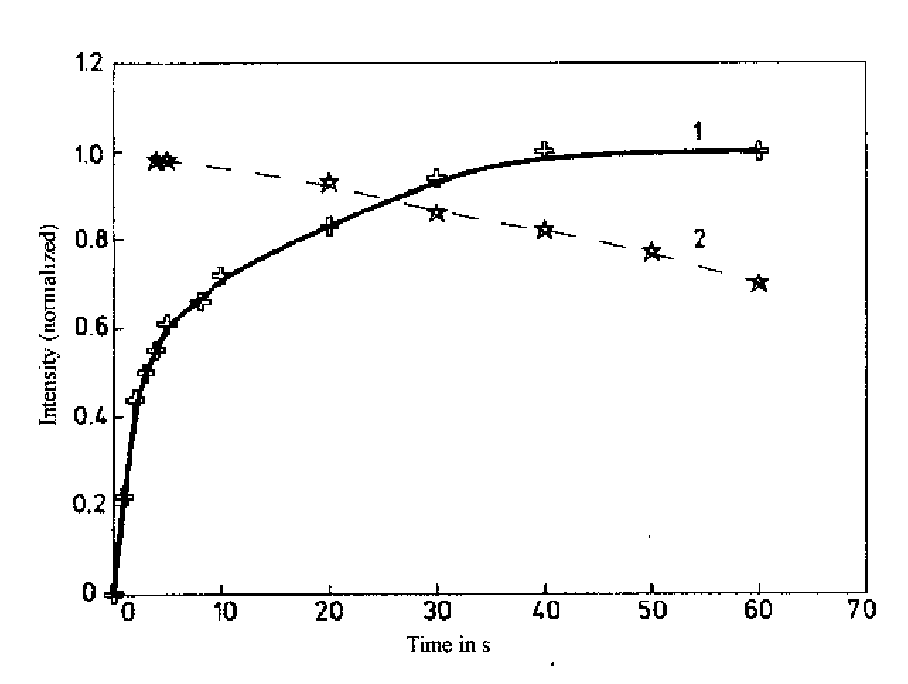


图 6-11　基质单体聚合时因折射率不匹配所致的复合树脂透光率变化

复合树脂 1：Δn 降低；复合树脂 2：Δn 增高

6.2.5.6　水解不稳定性和溶解性：化学降解

牙科复合树脂的一个重要指标，是对水及其它溶剂有适当的抗降解能力。在 30d 内，占树脂总质量 0.25%～0.95%的物质被水溶解而析出(Ferracane，1989)。由于微细填料型树脂中含有更多树脂成分，因而其中的析出现象也较之传统的大颗粒填料树脂更多。如在乙醇这样的优良溶剂中，也可增加溶解析出，但仅限于大颗粒填料树脂。

溶解稳定性差似乎与填料种类及转化率有关，因为阻射性玻璃在水中比石英更易水解。Söderholm(1983)和 ϕysaed 与 Ruyter(1986)证实所有填料在水中均有硅析出现象，而石英填料树脂要比钡或锶玻璃填料树脂更稳定一些。

对于表面浸于水中的复合树脂，能观察到填料有相当程度的溶解，以及在填料-基质界面处的降解；而玻璃填料复合树脂中硅的析出更为普遍(Söderholm 等，1984)。石英填料树脂在水中长时间处于热循环时，可发现在填料-基质界面的剥脱现象，也有报道发现玻璃填料复合树脂中仅在水中出现剥脱现象(Montes 和 Draughn，1986)。暴露于酸性介质中时，也发现含钡特别是锌玻璃的复合树脂的降解仍比石英或微细填料型复合树脂更为广泛(Watts 和 McNaughton，1986)(图 6-12)。虽然尚难确定因果关系，但填料和树脂基质的化学降解可以部分解释目前材料有限的耐用期。

• p.234 •

当贮存于如乙醇等多种有机溶剂中并经历较长一段时间后，树脂的抗磨损能力可能会降低(McKinney 和 Wu，1985；Montes 和 Draughn，1986)。在优良溶剂中贮存的高填料复合树脂所受的影响要弱一些。尽管乙醇并非树脂的溶剂，但在复合树脂体内长期浸泡中，可以获得与浸泡在多种有机酸溶液中相似的结果，这些有机酸常存在于口腔菌斑中，其溶度参数也与乙醇相近(Asmussen，1984)。贮藏于有机溶剂中的树脂抗断裂能力的复杂变化，也表明此性能在一定程度上与磨耗过程有关(Pilliar 等，1987；Ferracane 等，1987)。

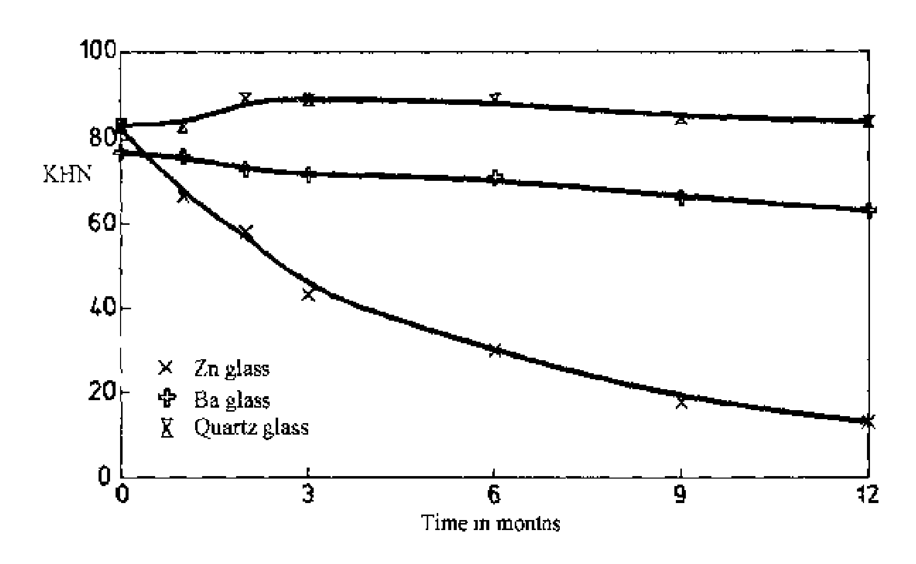


图6 12　在37℃,pH6的酸性水溶液下贮存一年时间的复合树脂表面显微硬度。石英玻璃复合树脂表现出抗降解能力,钡和锌玻璃则分别表现出轻微或严重的降解

6.2.5.7　断裂与疲劳

如前所述(见6.2.3.3节),断裂力学机制曾用以估计树脂的固有抗折断能力(Davis和Waters,1987;Lloyd和Adamson,1987;Pilliar等,1987;Mair和Vowles,1989)。在预测使用寿命时,常将断裂韧性 K_{1C}和固有裂纹大小 a_0 均引入疲劳模式中(Goldman,1985)。

这些预测结果表明,较高应力水平下,粗粒度填料的树脂(有着较高 K_{1C}值)性能最佳;而低应力水平下,低 a_0 的微细填料型树脂最不容易发生疲劳;细粒混合型树脂在高应力及低应力重复条件下都有着相当好的性能。

不过,已发现存在着两种应力疲劳模式。Ⅰ型中明显存在着疲劳寿命与疲劳应力间的联系,而在Ⅱ型中无类似关系。在Ⅱ型中,破坏发生在低于材料极限强度的应力水平上,但当测试同种材料的多个样本时,发现其疲劳寿命值似乎是随机分布的,疲劳极限值与疲劳寿命无关,并可以计算出。已发现填料比例大的复合树脂表现出Ⅱ型行为,而填料量少的复合树脂则更可能表现出Ⅰ型行为。

6.2.5.8　磨损过程

· p. 235 ·

对于重新充填的原因进行分析得出,牙科复合树脂的主要问题是:耐磨性不足;边缘完整性差或封闭密合性差,这可能导致继发龋的形成;在某种程度上,颜色的稳定性欠佳。体内研究表明,后牙树脂的非咬合接触区(CFA)及咬合接触区都有表面腐蚀和磨耗发生(Roulet,1988)。几种测定抗磨损和磨耗能力的体外方法包括:二体磨耗、三体磨耗、震荡磨损及咀嚼模拟。可以在界面上进行各种滑动的三体磨耗机的测定结果与体内数据有良好的相关性(de Gee等,1986)。这些研究结果均依赖于第三体磨耗剂的选择和速度、力学负荷的设置。这种评估后牙复合树脂材料抗磨损性的方法可成为对不同类型复合树脂性能预测的工具,但目前因口腔内磨损过程的复杂性,这些结果仍难定论。

6.3 玻璃离子粘固剂

6.3.1 引言

玻璃聚烯烃酸盐粘固剂由可浸出离子的玻璃粉和聚烯烃酸组成，它们之间相互作用生成粘固剂：

$$玻璃(碱) + 聚电解质(酸) \Rightarrow 多聚盐水凝胶(基质) + 硅胶(胶膜) \quad (6\text{-}41)$$

这种粘固剂最初是由 Wilson 和 Kent(1972)通过将两种基础粘固剂——牙科硅酸盐和聚羧酸锌粘固剂结合起来，而研制出的一种半透明的粘结修复材料。现在通用的名称是玻璃离子粘固剂(GIC)，但它不同于在聚乙烯骨架上只含有低浓度离子基团的离聚物(Holliday,1975)。它的 ISO 标准名称是玻璃聚烯烃酸盐粘固剂，也被作为大分子有机矿物材料的一个亚类。

有一系列的专著、综述等讨论了玻璃离子粘固剂材料研究与临床应用上的进展(Wilson 和 Crisp,1977;Smith,1980;Wilson 和 Prosser,1984;Walls,1986;Wilson 和 McLean,1988;Smith,1989)。这种材料不仅主要用于大面积缺损牙齿的充填。而且还主要用作在其它修复材料之下衬垫各种洞型的垫底材料及粘接冠与嵌体的粘固材料。除口腔应用外，它还可以作为外科绷带材料使用。

6.3.2 粘固剂的组成

6.3.2.1 玻璃组分

玻璃聚烯烃酸盐粘固剂的陶瓷组分由高氟含量的、可浸出离子的硅酸铝玻璃组成，这是粘固剂中最重要的成分，决定了它的半透明性、固化反应和强度。过去和现在使用的一些玻璃是由石英、氧化铝、冰晶石、氟石、三氟化铝及磷酸铝熔融而成。熔融是在硅酸铝坩埚中，在1150～1500℃的温度下完成的。将熔融的玻璃料放在金属平板上冷却 2min，然后浸入水中淬火，再进行研磨，使其最终成为颗粒状材料，作为充填材料的颗粒要小于 45μm，作为粘固剂的颗粒要小于 15μm。这些玻璃粉还可以进行进一步的退火处理。

· p. 236 ·

玻璃的反应性是由其各组分所占的比例决定的，尤其是 Al_2O_3/SiO_2 之比值，一般应等于或大于 1.2。另一影响因素是熔融过程中玻璃料所达到的温度。图 6-13 为氧化硅/氧化铝/氟石体系的相图及半透明粘固剂组分的形成区域。Hill 和 Wilson(1988a)也发表过类似的钙-铝-硅酸盐相图。

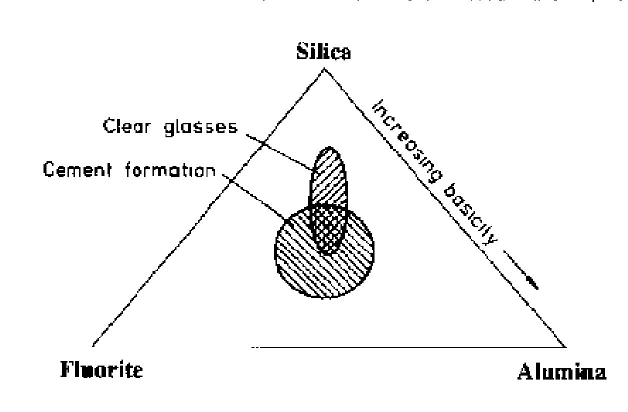


图 6-13 粘固剂形成区的三元相图

硅酸铝玻璃可以看作是由$\{SiO_4\}$和$\{AlO_4\}$四面体相互连接形成的一种无规构造。当 Al_2O_3/SiO_2 比值升高时，由于 Al^{3+}取代了 Si^{4+}，使结构中所带的负电荷升高。但网状结构中固有的离子，如 Na^{+}、Ca^{2+} 所提供的正电荷，可使网状结构中的电荷达到平衡。当 Al/Si 原子比达到或超

过 2∶3 时，由于 Al^{3+} 的静电场作用较弱，使得网状结构中 Al^{3+} 的位置很容易被酸浸蚀。在三组分的氧化物玻璃体系中，当 CaO 和 Al_2O_3 之比大于 1∶1 时，非桥联的氧原子也可以破坏玻璃网状结构，使其易于受到酸浸蚀。

在较低温度下(1100～1200℃)不完全融化形成的玻璃含有大量的氟石嵌夹物。与之相比，在较高温度下(1300～1500℃)形成的玻璃所含的氟石颗粒较小，而且铝含量较高，氟含量较低。因此，高温烧结形成的玻璃活性较高。

Barry 等(1979 年)，Wilson 和 Prosser(1984)，Wilson 和 McLean(1988)分别对改变玻璃组分所产生的影响进行过讨论。已研制出应用于牙科及粘固使用的含氟量低于 7%的钙-氟-铝硅酸盐玻璃(Potter 等，1979)。含钙、锂、磷酸及氧化铝的玻璃已取得专利(Asahi，1986)。

在玻璃中加入一些非基质形成嵌夹物可改进固化后粘固剂的机械性能。这些嵌夹物质可分为两类：

结晶嵌夹物　Prosser 等(1986)对玻璃结构中添加不同弥散结晶体进行了研究，发现玻璃中加入金刚砂、金红石、钛酸铝及斜锆石结晶体均可提高粘固剂化固化后的挠曲强度。

金属嵌夹物　在熔融过程中，可将细小的金属颗粒，尤其是银颗粒，加入玻璃料中(Wilson 和 Prosser，1984；McLean 和 Gasser，1985)，形成的这类粘固剂，即金属陶瓷，显示出一种金属光泽。

6.3.2.2 液体组分

• p. 237 •

早期使用的玻璃离子粘固剂的液体组分是 50%的聚丙烯酸水溶液。为了达到较高的浓度而不形成凝胶，需要其具有较小的分子量。使用丙烯酸和衣康酸的共聚物即满足了这个要求(图 6-14)。据 ^{13}C NMR 分析(Watts，1979)，衣康酸基团随机分布于共聚物主链上。

alkenoate Copolymer

Tartaric acid

图 6-14　酒石酸的化学结构及丙烯酸、衣康酸单体在离子性共聚物中的排列

实际上，主要使用的另一种共聚物是丙烯酸-马来酸(Tezuka 和 Karasawa，1978；Schmitt 等，1982)和丙烯酸-3-丁烯-1，2，3-三羧酸共聚物。在大分子链中引入二羧酸或三羧酸不仅可以防止液体形成凝胶，而且由于每个链单位上增加的羧基基团引起的酸性的提高，还可使其具有更大的反应活性。但是，丙烯酸共聚物对牙釉质及牙本质的粘结力明显不如聚丙烯酸(Aboush 和 Jenkins，1986)。然而，摩尔比为 1∶1 的丙烯酸-马来酸共聚物可达到与聚丙烯酸类似的粘结力(Schmitt 等，1982)。

多元酸的分子量、分子量分布及浓度影响溶液的粘滞性质。Jurecic(1973)使用的是分子量在 2.0×10^4 到 7.5×10^4 之间、浓度为 40%～55%的丙烯酸-衣康酸共聚物，而 Wilson 和 Grisp(1977)使用的同一种共聚物的浓度为 20～65%，其分子量不到 2.0×10^4。

近来较新的进展是研制出了经真空干燥的聚烯烃酸，它以粉末的形式加入玻璃粉中。这种粘固剂在使用时仅需用水或酒石酸溶液调和即可。在干燥条件下，其保存期实际上是无限的(McLean 等，1984)。在粘固剂中加入经真空干燥的高分子量的多元酸，可改善其物理性能(Wilson 等，1977；Prosser 等，1986)。Wilson 等((1989)就多元酸分子量对玻璃离子粘固剂性能的影响再度进行了研究。

6.3.2.3 固化调节剂

在材料中加入约 10%的具有光学活性(－)的酒石酸异构体可以提高凝固速率和材料的最大压缩、拉伸强度，而不影响操作时间(Wilson 和 Crisp，1976；Crisp 等，1979b；Prosser 等，1982)。产生这些作用的原因是由于酒石酸异构体的加入可以增加对玻璃颗粒表面的作用，并形成了稳定的金属(氟基)离子络合物(Nicholson 等，1988)。

其它一些可以延长操作时间或加速凝固的添加剂有，简单的(如 SnF_2)或复杂的(如六氟硅酸镁)氟化物(Muramatsu 等，1981)；多元羧酸，如三羧酸(Tezuka 和 Karasawa，1978)或四氢呋喃四羧酸(Tomioka 等，1981)。

6.3.2.4 双重固化的高分子电解质系统

• p.238 •

最近，发展了双重固化玻璃离子粘固剂材料的两种制备方法，一种是在聚丙烯酸链中接枝引入可聚合的甲基丙烯酸酯官能团，另一种是在聚丙烯酸溶液中加入水溶性的甲基丙烯酸类单体。这些混合材料可以由于周围自由基聚合而固化(Antonucci，1987)。另外一些单体，如甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)和聚乙二醇双甲基丙烯酸酯(PEGDMA)，可与氧化还原引发体系并用；也可与樟脑醌/甲基丙烯酸季氨基酯可见光固化体系并用(见 6.2.2.1 节)(Antonucci 和 Stansbury，1989；Mathis 和 Ferracane，1989)。这些材料的双重固化机制是多元酸与玻璃间的酸碱反应加上聚合反应。理论上，所有这些材料体系可以通过金属离子-多元酸间的酸碱交联反应和单体的聚合交联反应而形成一个互穿聚合物网络(IPN)。

6.3.3 固化反应

玻璃离子粘固剂的固化反应非常复杂，而且由于材料组分的不同而有着很大的差异。如果不考虑近年来发展起来的双重固化玻璃离子粘固剂的特殊性质，一般来说，玻璃离子粘固剂的固化反应基本上属于一种酸碱反应(图 6-15)。反应物是多元酸、酒石酸与玻璃；玻璃颗粒表层溶解后释放 Ca 和 Al 离子，与多元酸分子交联，形成一种凝胶网胳(Crisp 和 Wilson，1974a，b；Crisp 等，1974；Crisp 和 Wilson，1976；Wilson 等，1976b；Prosser 等，1982)。反应包括下面三个连续步骤：

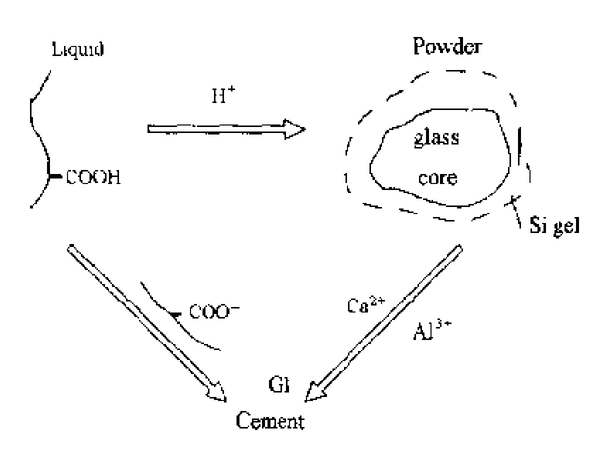


图 6-15 玻璃离子粘固剂的反应示意图

6.3.3.1 溶解

玻璃颗粒的表层在多元酸的浸蚀下产生少量的降解，释放出 Ca、Al 和 F 离子。粘固剂中[Ca^{2+}]的增加比[Al^{3+}]要快得多（图 6-16）。这可能与铝离子的半径较大（5.0nm）和它所带的三价电荷有关。另外，虽然 Ca^{2+}和 Al^{3+}都容易与氟离子形成络合物，但由于与 Al^{3+}形成的络合物更加稳定，因此能优先形成 Al^{3+}与氟的络合物。

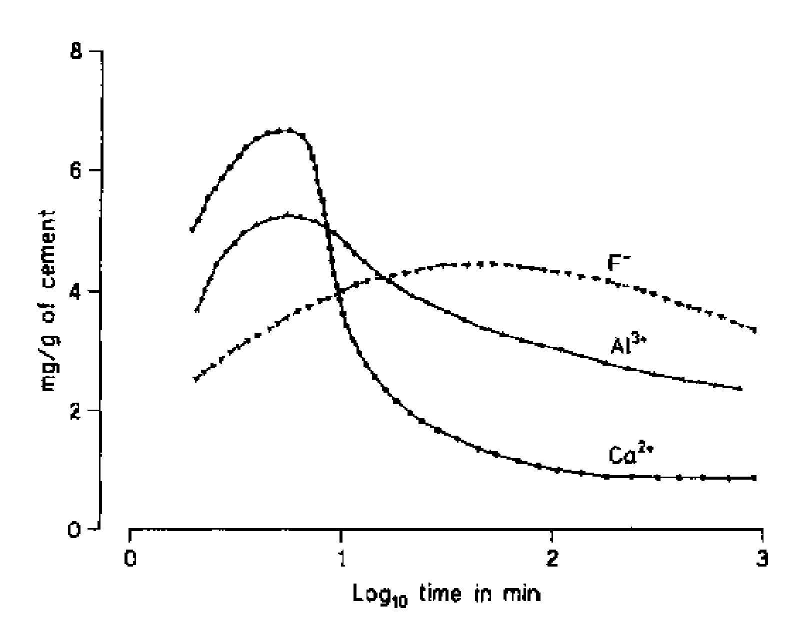


图 6-16 典型的玻璃离子粘固剂释放 Ca^{2+}，Al^{3+}和 F^-的时间关系曲线

6.3.3.2 凝胶化（初期固化）

• p.239 •

固化反应在 Ca 和 Al 离子溶入粘固剂溶胶时即可能发生。多元酸的空间构型在反应的早期发生着变化。开始时，热力学效应促使大分子链在水溶液中表现为无规螺旋构象。在这种构象中，羧基之间存在着较强的缔合（Ostrowska 和 Narebska，1979）。当离子化反应开始时，库仑作用使分子变成一种更为伸展的形态（图 6-17）。对高分子量的聚丙烯酸

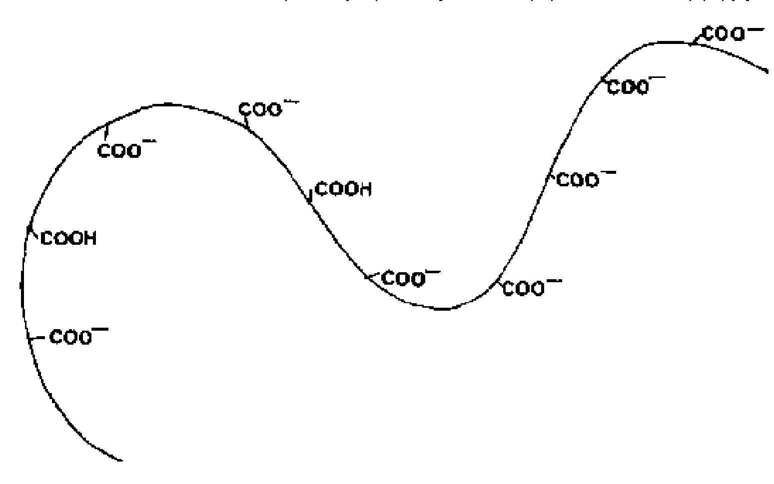


图 6-17 部分离子化的聚丙烯酸的链延伸

水溶液的动态粘弹性分析发现，在 0～50℃区间，链表现出一种松弛现象。在 pH 达到 6.4、温度为 29℃时，溶液达到最大刚度(G')(Nishida，1966；Konno 和 Kaneko，1970)。链的伸展使金属离子更易于与羧基接触。现在认为，凝胶化起因于链的缠绕和与初凝固材料粘弹特性相应的较弱离子交联(Hill 等，1989)。

6.3.3.3　熟化(终期固化)

接下来的 24h 为成熟期。在此期间，活动性较弱的 Al^{3+} 离子在粘固剂基质中形成键合，使聚烯烃酸链间形成更牢固的交联。此时，凝固中的粘固剂对湿度敏感度降低，结合水的比例及玻璃化温度升高(Wilson 和 McLean，1988)。

6.3.4　玻璃离子粘固剂固化后的结构

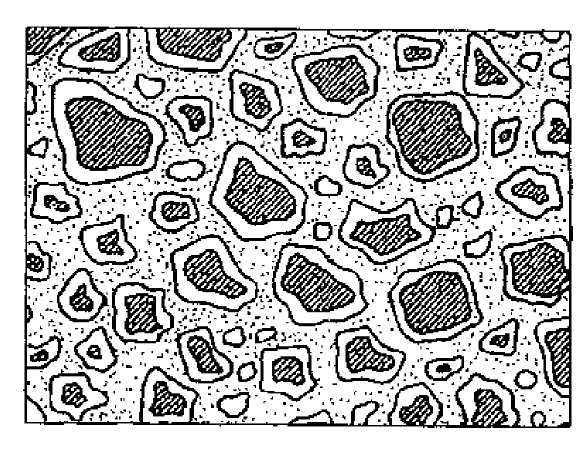


图 6-18　玻璃离子粘固剂显微结构示意图，玻璃核心□，硅水凝胶□，水凝胶基质□

玻璃离子粘固剂固化后最终形成结构复杂的复合材料。复合材料中原来的玻璃核心粒子被硅水凝胶包裹，并通过含有水合氟化钙和聚丙烯酸铝的基质相结合在一起(图 6-18)。

固化反应只利用了玻璃颗粒外层的 20%～30%，而较大颗粒的核心部分并未参加反应。基质中陶瓷颗粒所含的体积比可高达 70%。即使不考虑酒石酸的作用，IR 光谱分析发现，粘固剂基质内仍存在未反应的羧酸基团(Crisp 等，1974)。基质中还可以发现一些不含玻璃核心的硅水凝胶区域，说明这些区域中原来较小的玻璃颗粒被多元酸完全降解了。

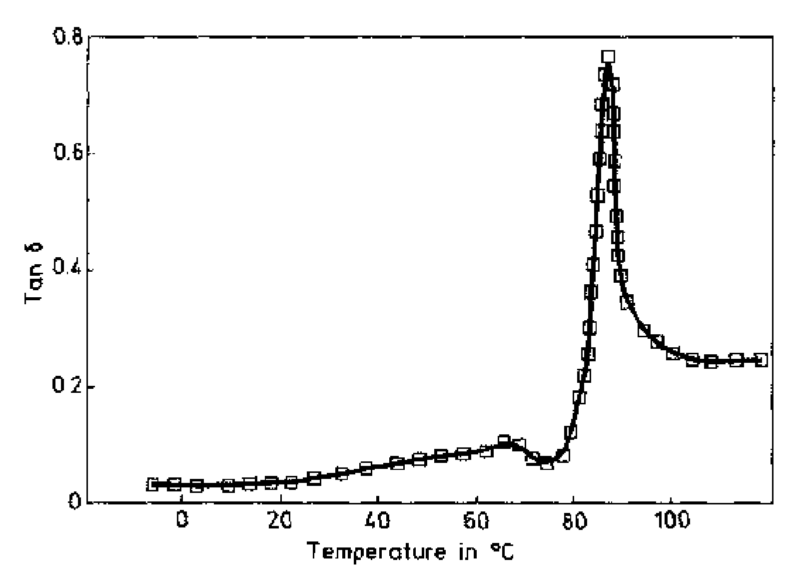


图 6-19　常见的玻璃离子粘固剂的动态热机械分析，显示出热塑性塑料不稳定键合特有的陡峭的损耗峰特征

对玻璃离子粘固剂的动态热机械分析(DMTA)显示出一个很陡的损耗峰，具有热塑性塑料的典型特征(图 6-9)(Hill 等,1989)。这种现象有力地证明了各相间仅形成了较弱的交联，在热应力或机械应力作用下，这种不稳定的交联不断地被破坏又重新形成。因此，玻璃离子粘固剂表现出一种热塑性高分子复合物的特征。

光固化聚合物增强型玻璃离子粘固剂的结构也基本是一种玻璃颗粒与水凝胶基质的复合物。后者(水凝胶基质)是由聚丙烯酸金属离子水凝胶与甲基丙烯酸羟乙酯水凝胶彼此缠绕，形成互穿聚合物网络(图 6-20)。对于光敏材料，甲基丙烯酸酯官能团间形成交联的速度很快，而且这种结合是较稳定的，不同于金属-聚丙烯酸酯间的不稳定键合。

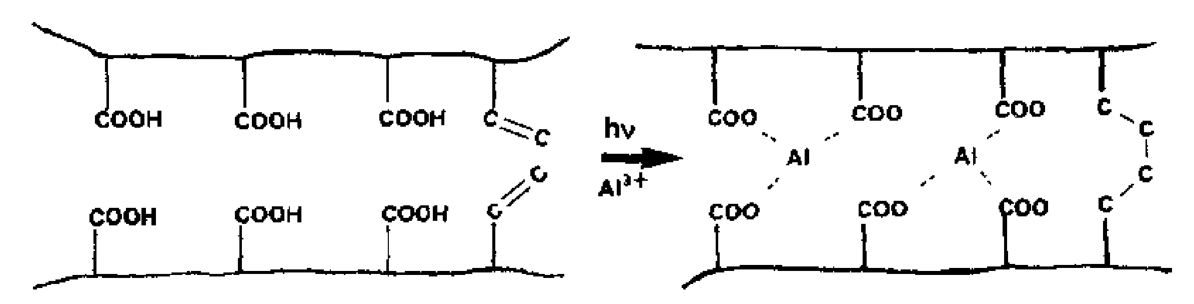


图 6-20 烯烃酸-甲基丙烯酸共聚物玻璃离子粘固剂的双重固化过程

· p. 241 ·

在固化反应的最后阶段，基质和硅水凝胶都被水化。因此，如果不采用适当的表面保护剂，粘固剂很容易干燥，使其表面变质。而双重固化的玻璃离子粘固剂就不容易受到这种影响(Mathis 和 Ferracane,1989)。凝固粘固剂中的水以两种形式存在：在低温时可干燥挥发的游离水；存在于基质结构中，可能与硅凝胶、未反应的羧基、水合金属/羧酸盐以及基质中其它不溶性盐类作用的结合水。

6.3.5 反应动力学和性能的改进

多种技术手段可用于玻璃离子粘固剂反应动力学的研究，包括 FT-IR 光谱分析(Belton 和 Stupp,1980)、流变学(Watts 等,1981；Hill 和 Wilson,1988b)、热分析(Walls 等，

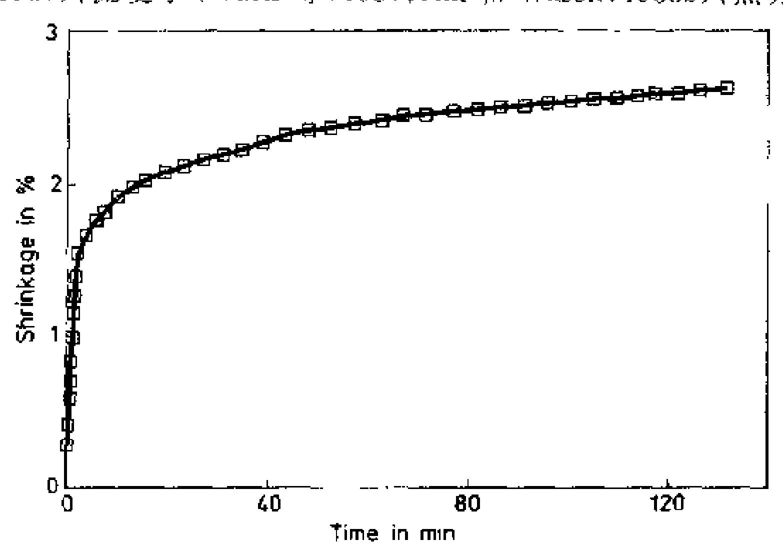


图 6-21 一种光固化共聚物玻璃离子粘固剂的反应动力学

1988)和固化收缩测量(Feilzer 等,1988;Watts 和 Cash,1988)(图 6-21)。除温度等外界影响因素外,传统型玻璃离子粘固剂的反应速度还受到组分变化的影响。

6.3.5.1 真空干燥的多元酸

• p. 242 •

在粘固剂粉末中加入真空干燥的聚烯烃酸粉末,并不会对整个固化反应或凝固粘固剂的结构产生影响(Walls 等,1989)。但因开始只有部分混合物粉末与水调和,固化反应的动力学受到一定影响,表现为多元酸明显稀释,以及较慢的玻璃溶解初速度。

6.3.5.2 酒石酸的加入

具有光学活性的酒石酸异构体有两个配位体,可同时与两个金属离子络合。酒石酸(pK_a3.02)可在聚烯烃酸之前优先与可浸出离子的玻璃反应,生成酒石酸盐(图 6-22)。它对 Ca^{2+} 从玻璃中浸出的速度无明显影响,但可以促进 Al^{3+} 的浸出。这些离子以可溶性离子或与氟化物及酒石酸盐相结合的形式存在。酒石酸还可加快氟化物的浸出速度,并抑制聚烯烃酸链的离子化及解旋,从而延缓凝胶化的开始(Nicholson 等,1988)。

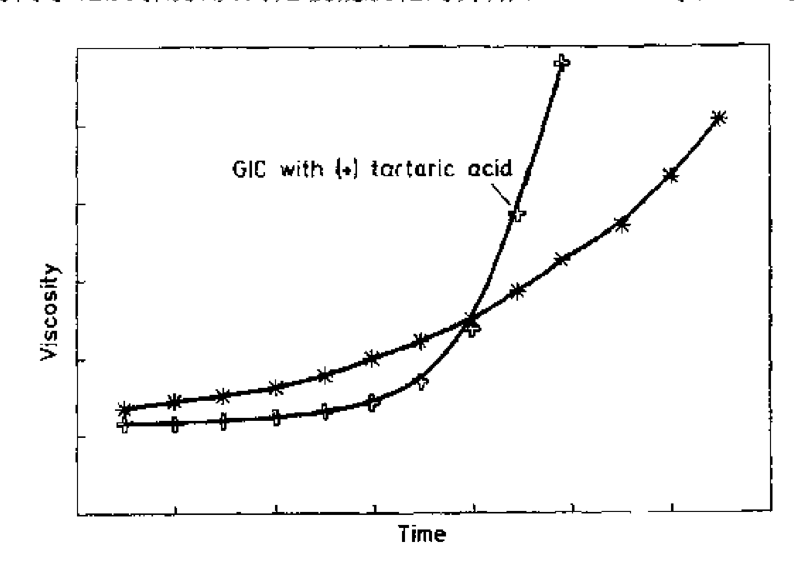


图 6-22 含有(+)或不含(*)酒石酸的玻璃离子粘固剂粘度随时间变化的曲线

6.3.5.3 玻璃粉的物理形态

研磨精细的玻璃粉可以使操作和固化时间缩短,并改善粘固剂的物理性能(Crisp 等,1979b)。

6.3.5.4 游离氟离子的利用

低温烧结玻璃中所含有的大量氟化物嵌夹物容易受到多元酸的浸蚀,使大量氟离子迅速释放(Crisp 和 Wilson,1974a;Barry 等,1979)。氟离子与从玻璃中释放出的 Al^{3+} 形成络合物,延长了凝胶前的操作时间,并使随后的固化过程更快。

6.3.5.5 玻璃中氧化铝与氧化硅的比例

玻璃粉的碱性对它与酒石酸、多元酸的反应活性有着至关重要的影响，进而也影响了固化时间(图 6-13 和图 6-23)。

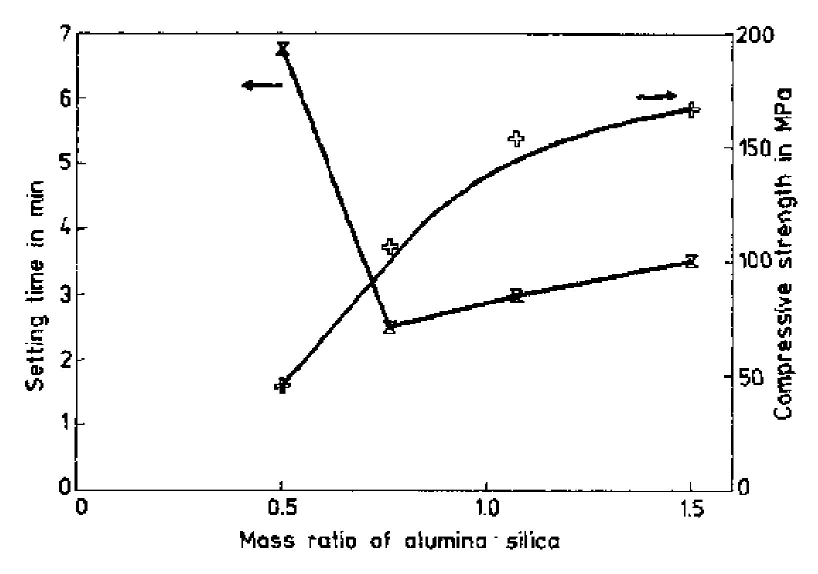


图 6-23 玻璃离子粘固剂在氧化铝/氧化硅含量比不同时的固化时间(⌛)与强度(+)的变化曲线

· p. 243 ·

6.3.6 玻璃离子粘固剂固化后的结构/性能关系

一般来说，不同用途的牙科粘固剂需要具有不同的物理性能。如半透明性对美观要求来说非常重要，但在有些用途就不一定要求其半透明性能。可以配制不具有透明性，但强度好、固化快的粘固剂。

目前，这种材料的物理性能测试采用 ISO 牙科玻璃聚烯烃酸盐粘固剂标准作为基本准则(ISO7489:1986)。在此基础上，Wilson 和 McLean(1988)给出了充填用及粘结用粘固剂的标准。McComb 等给出了粘结用粘固剂的标准(1984)。Smith(1988)给出了洞衬及垫底用粘固剂的标准。现在，这一 ISO 标准已被经过重新修订调整、适用于所有牙科水基粘固剂的新标准所取代(ISO DP 9917)。这一标准包括以下几方面的要求：a) 粘固剂膜厚等(粘结用粘固剂)，b)净固化时间，c)压缩强度，d)浸蚀率，e)不透明性(充填用材料)。这些项目只代表了对质量的最低要求，当然无法包括临床上的所有要求。目前还没有针对材料内在性能的标准化测试方法，如对材料的蠕变性、挠曲强度、断裂韧性、耐磨性，以及针对其它主要因素如对牙釉质与牙本质的粘接强度、充填材料周围微漏现象的评价标准，以及其它一些能够反映玻璃离子粘固剂临床特点的指标。

6.3.6.1 机械性能

玻璃聚烯烃酸盐粘固剂与树脂材料不同，其基质与填料之间没有严格的界面，而是从基质到硅水凝胶再到未反应的玻璃核心之间，呈现一种呈梯度的平滑过渡。从陶瓷-基质

界面的角度来说，玻璃离子粘固剂结构具有均一性，这本应使材料具有较好的强度。但这种材料的不稳定的交联，以及至少在早期材料中存在的明显多孔性(Smales 和 Joyce，1978)，使材料成为只具有中等强度和硬度的易碎结构。无宏观缺陷(MDF)粘固剂(Birchall 等，1981)的发展及其性能表明，降低孔隙率可改进其性能。

• p. 244 •

检测条件，包括贮存条件、持续时间及负荷/应变比等对机械性能均有影响。另外，材料的物理性能还可呈现一种稳定的、呈对数线性上升的趋势(Crisp 等，1976a)。当玻璃离子粘固剂被用作垫底/洞衬材料时，在早期达到较高的强度是非常重要的(Wilson 和 McLean，1988)。对粘固剂机械性能的评价起初是以压缩强度为标准的，后来拉伸强度和挠曲强度也被作为评价其抗折性能的指标(Prosser 等，1986；φilo，1988)。

大部分充填用玻璃离子粘固剂的平均压缩强度在 140～200MPa 之间，远远高于国际标准所要求的最低限(Wilson 和 McLean，1988)。但是，对于失效值的分布情况还应给予足够的重视(McCabe 等，1990b)。材料的拉伸强度在 15～20MPa 之间。根据材料配方及粉/液比的不同，挠曲强度可达到或超过 30MPa(Prosser 等，1986)。传统的(一重固化)洞衬型玻璃离子粘固剂的强度一般低于充填型和粘固型玻璃离子粘固剂，这可能是由于材料配方不同造成的。

目前所获得的数据证明，与其它牙科粘固剂比较，玻璃离子粘固剂在充分固化后，算得上是一种坚硬的材料。但是，它的断裂能量却较低，玻璃离子粘固剂和金属陶瓷玻璃离子粘固剂的断裂韧性值(K_{1C})约为 0.5MN • $m^{-1.5}$(Lloyd 和 Adamson，1987)。玻璃离子粘固剂的耐磨性也不及树脂材料。磨损可显著增加材料表面的粗糙度，而且磨损速度在酸性环境中还有升高(Smales 和 Joyce，1978；McCabe 等，1979)。

玻璃离子粘固剂的机械性能可以受到以下几种组分因素的影响：

1. 多元酸的分子量及浓度

通过双重扭曲实验已确定了分子量对玻璃离子粘固剂断裂韧性的影响(Hill 等，1989；Wilson 等，1989)。I 型应力强度因子 K_I 随分子量的增加而增大，但其对分子量的依赖性要比按表面蠕动缠绕理论推测的弱。增加分子量还可以改善材料其它性能。但在实际应用中，由于粘度上的需要，分子量不能无限制的增加，而需要在浓度、分子量及粘度之间求得平衡。多元酸存在一个浓度低限，当浓度低于此极限时，可能由于链段的密度下降，不能形成有效的交联，粘固剂也无法形成。按照修订后的 Irwin 关系式，玻璃离子粘固剂固有裂纹尺寸 a_0 与断裂韧性 K_I 和无刻痕断裂强度 σ_f 之间的关系式可表达为

$$a_0 = \left[\frac{K_I}{Y\sigma_f}\right]^2 \tag{6-42}$$

式中，Y 是一个几何参数。随着多元酸链的增长，裂纹可以从 91μm 增至 171μm，比最大的颗粒尺寸(约 40μm)还要大得多(Wilson 等，1989)。

2. 玻璃粉的变化

• p. 245 •

减小玻璃粉颗粒的平均尺寸通常可以改善粘固剂的物理性能(Crisp 等，1979b；Brune

和 Smith,1982)。在粘固剂中加入不同的结晶嵌夹物或烧结金属颗粒可提高凝固粘固剂的挠曲强度和耐磨性(Wilson 和 Prosser,1984;Moore 等,1985;Prosser 等,1986)。银金属陶瓷-玻璃离子粘固剂在体外耐磨试验中显示出的耐磨性增强,可认为是由于银的润滑作用所致(McKinney 等,1988)。在抛光或使用过程中,固化的粘固剂表面可能会粘染上一些烧结金属颗粒,使材料在与对殆牙接触时具有一定的可塑性,从而减少局部的应力集中(Wilson 和 Prosser,1984)。

3. 粉/液比变化

对于"水调合固化"的粘固剂,玻璃与多元酸之间存在一个最适的粉液比(Crisp 等,1976b;Prosser 等,1986)。而对于摩尔质量为 5.6×10^4 的聚丙烯酸粉来说,玻璃与多元酸粉之间的最适质量比为 7∶1。

6.3.6.2 热学和电学性能

热传导性决定了材料对温度刺激的瞬时响应,玻璃离子粘固剂的导热率一般为 $0.2mm^2\cdot s^{-1}$,与人的牙本质近似,并随粘固剂粉/液比的增加而升高(Watts 和 Smith,1984)。玻璃离子粘固剂的线性膨胀系数在 $(8\sim15)\times10^{-6}K^{-1}$ 之间,也与人的牙本质近似(Wilson 和 McLean,1980)。

包括银金属陶瓷玻璃离子粘固剂在内的所有玻璃离子粘固剂的电导率,均在固化反应中随时间的延长而逐渐下降,最后具有一低电导率而使玻璃离子粘固剂成为一种隔绝口腔环境中电刺激的绝缘材料(Tay 和 Braden,1981;Watts 等,1988)。这种性质与银颗粒在基质中的离散分布一致。

6.3.6.3 光学性能和美观

光学性能与材料的组成密切相关。而美观只是玻璃离子粘固剂部分应用上的要求。通过改进玻璃的化学性质可以获得透明性更好的玻璃和更美观的充填材料。材料的透明性在凝固后的前几天内还可以得到逐步提高(Wilson 和 McLean,1988)。但是,粘固剂的透明度远低于某些复合树脂材料(Crisp 等,1979a;Asmussen,1983)。深色玻璃离子粘固剂透明性比浅色的更差。玻璃离子粘固剂与邻牙的色泽和透明度还不能达到完全匹配。

6.3.6.4 阻射性能

最早的玻璃离子粘固剂是透射的,而现在已发展了多种具有阻射性的材料。为了使材料具有阻射性,可以在其中加入多种原子序数较高的元素或它们的化合物,如银金属陶瓷玻璃离子粘固剂,但这会使材料失去自然美观的色泽。还有一种不影响材料透明性的方法是采用经过改良的玻璃,即可用 Sr 或 La 代替 Ca。有些玻璃离子粘固剂显示出比牙釉质还强的阻射性(Omer 等,1988)。

6.3.6.5 水化、析出和腐蚀

• p. 246 •

在中性 pH 条件下,处于固化初期的玻璃离子粘固剂的强度相对较低,失去或吸收水

分，分别使玻璃离子粘固剂表面发生裂纹或降解。加快固化速度、提高粉/液比可以使凝胶基质的强度较快地升高，从而减少发生这种破坏的可能性。最近的一些新材料在抗裂纹方面取得了较大的进展(Setchell 等，1985)。

对于玻璃离子粘固剂水溶性的研究，即以 24h 为一周期，每隔 23h 浸水 1h，发现它的溶解率为 0.1%～0.2%。但是，这种测试方法还不能给出对材料临床性能的可靠评价(Wilson，1976)。材料中大部分在水中可析出的离子均在固化后的最初 24h 内溶出，它们中大部分是 Na^+，并不参与基质的形成。事实上，除较早析出的 Al^{3+}外，在材料刚混合 1h 后的浸泡试验中，显示出参与基质形成的离子并无损失(Crisp 等，1976c，1980)。

玻璃离子粘固剂的腐蚀率在材料混合后随时间的延长而迅速下降。在制备初期的 5～10min 内，玻璃离子粘固剂对腐蚀是非常敏感的(φilo，1984)。检测材料早期耐湿性的一种较好的方法是在 37℃、粘固剂调制后 7min 时测定其水溶性成分。

当暴露于酸性环境中时，玻璃离子粘固剂发生腐蚀，基质中的所有离子均在腐蚀液中析出(图 6-24)。腐蚀的严重程度取决于腐蚀液的 pH 值，以及 Al^{3+}或 Ca^{2+}与阴离子之间形成络合物的稳定常数。对酸液的溶解性的研究发现，不同的 pH 值和浓度，可以使酸液，如乳酸，具有完全不同的溶解性(Finger，1983；McComb 等，1984；Walls 等，1988b；Smith，1988)。研究结果显示，只要操作正确，玻璃离子粘固剂在酸碱型粘固剂材料中的溶解度最低(Crisp 等，1980；Beech 和 Bandyopadhyay，1983；Matsuya 等，1984；Walls 等，1985；Roulet 和 Waltio，1984)。玻璃离子粘固剂的酸蚀包括以下几个阶段(Wilson 等，1989)：

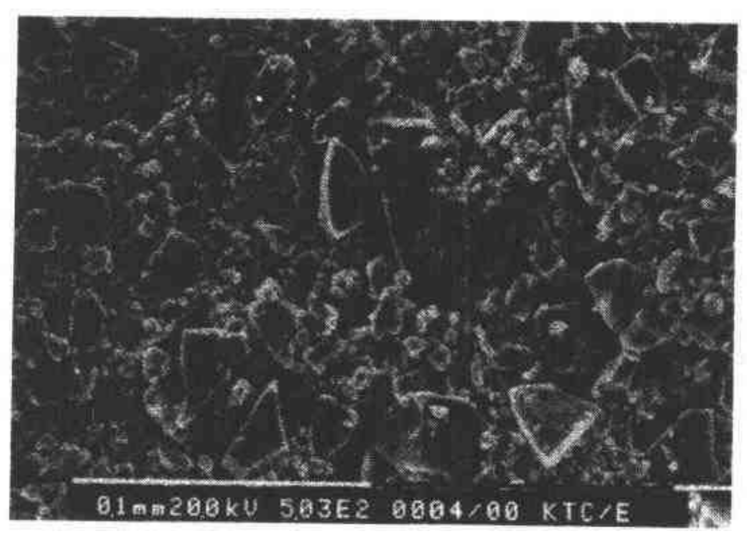


图 6-24 由于严重的酸腐蚀，玻璃离子粘固剂基质中的所有成分均从其表面渗出

• p. 247 •

(a) 腐蚀剂浸入粘固剂表面；

(b) 酸性溶液作用于多聚物，使离子化的-COO^-根转化成-COOH，然后释放出螯合的阳离子；

(c) 多聚链解旋后扩散入酸性溶液中。

在这几个阶段中，(a)相对较快，而(b)和(c)相对较慢。阶段(c)在很大程度上依赖于链长。蠕动理论认为，对于相互缠绕的大分子链

$$D \propto L^{-2} \tag{6-43}$$

D 为大分子链的扩散系数，L 为链长。阶段(b)也与链长有关。实验证明，玻璃离子粘固剂酸蚀的线速率[$\mu m \cdot h^{-1}$]与链长呈负相关(Wilson 等，1989)。这一结果在本质上是与这种理论一致的。

玻璃离子粘固剂溶解及氟的释放的累计时间依赖性可以通过多孔颗粒单相结构的控制释放系统表示(Kuhn 和 Jones，1982；Kuhn 和 Wilson，1985)

$$M_t = a + bt^{0.5} + ct \tag{6-44}$$

式中，M_t 是粘固剂表面单位面积上洗出的每种离子的总量，是时间(t)的函数。这说明粘固剂固化后的溶解包括三个过程：表面冲蚀、固化粘固剂内的 Fickian 扩散以及表面腐蚀。它们分别与等式中的三个项相对应，而 Fukazawa 等(1987)的研究发现，在酸蚀条件下，表面腐蚀项可忽略不计。

在碱性环境中(pH11.5)，搅拌条件下，玻璃离子粘固剂的腐蚀速度明显升高(McCabe，1982)，但在碱性溶液中的腐蚀速度要比酸性环境中低(Walls 等，1988b)。

6.3.6.6 氟的释放

水溶性离子可以从固化的粘固剂中洗出。但如果被洗出的离子对结构没有重要影响的话，则不但没有坏处，而且对玻璃离子粘固剂来说甚至是有益的。例如，玻璃粉中高氟含量必然导致粘固剂基质也具有较高的氟浓度水平。如果这些氟有部分是没有结合的，那么它们就可以释放人口腔环境中。而此后出现的牙齿的抗脱矿能力的提高证明了这一现象具有防龋、或阻止龋坏进一步发展等有利作用。

许多研究均已证明玻璃离子粘固剂至少在 1.5 年内可以持续释放出游离 F^-(Crisp 等，1976c；Forsten，1977；Maldonado 等，1978；Causton，1981；Tay 和 Barden，1988)。在酸性条件下，离子被洗出的速度加快(Crisp 等，1980；Matsuya 等，1984)。

F^- 的释放并不是与玻璃中的 F 含量直接相关(Meryon 和 Smith，1984)，但受到粘固剂种类及粉/液比的影响(Muzynski 等，1988)。基质中的游离 F^- 可以被洗出，而剩余玻璃中结合的 F^- 则不能。随着粘固剂逐渐的固化成熟，可被洗脱的 F^- 逐渐减少(Causton，1981)。玻璃离子粘固剂在人工唾液中也可以释放出 F^-(Tveit 和 Gjerdet，1981)。

粘固剂在尚未完全硬化之前，还可释放出其它离子，包括硅、铝等(Crisp 等，1980；Wilson 和 McLean，1988)。

6.3.6.7 生物相容性和粘接性能

充填用修复材料的生物相容性意味着材料与牙体应形成一个整体，使它们之间在力学、光学、热学及生物学性质上达到协调统一。目前对这方面进行了较多的研究。

• p. 248 •

聚烯烃酸粘固剂的一项重要特性就是它们对牙釉质和牙本质的粘接性。玻璃离子粘固剂在体外可与牙釉质和牙本质键合，其拉伸和剪切粘接强度在 3～5MPa 之间，界面破坏形式多为粘固剂侧的内聚破坏(Smith，1988)。玻璃离子粘固剂的粘接性与材料组分和牙体表面处理方法密切相关(Aboush 和 Jenkins，1986；Tyas 等，1988)。玻璃离子粘固剂必须与被粘接的牙釉质或牙本质紧密直接接触，才能保证粘结反应有效地进行。

关于聚烯烃酸盐与牙体硬组织中的无机成分-羟基磷灰石(HAP)的反应机制，存在几种不同的理论，如与HAP内的Ca^{2+}形成螯合物(Smith，1968)、离子键合(Beech，1972)、形成盐结桥(Wilson，1974)，以及PO_4^{3-}与Ca^{2+}从HAP表面的置换(Wilson等，1983)。

为了达到最佳粘结效果，粘固剂不能与任何形式的洞衬剂联合使用。因此，粘固剂的生物学相容性就显得更加重要。但是，对其生物相容性问题和牙体粘结的临床预备的进一步讨论不在本章范围之内。

6.4 牙科汞合金

尽管汞合金存在着美观较差、汞污染和电腐蚀等问题，它仍然作为一类重要的后牙修复材料而被广泛地应用着。牙科汞合金是一类比较复杂的材料，它的结构、性能、临床性状与材料的调制密切相关。很多学者对汞合金的临床性能，以及材料基本性质与临床性状间的关系进行了大量的研究。关于它们之间是否有着直接的因果关系还存在着争议。有一些专著和综述论述了这一生物材料的临床及基础研究的发展和现状(Gayler，1937；Wing，1975；Greener，1979，1988；Vrijhoef 等，1980；Espevik 和 Mjör，1982；O' Brien 等，1985；Mahler，1986；Mitchell，1989)。

6.4.1 组分和显微结构

6.4.1.1 分类

牙科银合金粉在与汞混合后即成为银汞合金充填材料。银合金粉有两种基本的物理形式，一种是经切削制成的不规则形颗粒，另一种是采用雾化法制成的球形颗粒。不规则颗粒的尺寸长为20～120μm，宽10～70μm，厚10～35μm。球形颗粒的平均直径不到30μm。银合金粉还可分为低铜和高铜两种。低铜合金出现于19世纪晚期(Black，1896)，高铜合金则在本世纪60年代以后才发展起来。

6.4.1.2 低铜(传统型)合金

低铜或称传统型合金含有66%～73%的银、25%～29%的锡和不到6%的铜，有时还含<2%的锌。传统型低铜合金的基本结构是由银锡系(Ag_3Sn)的γ相及铜锡系(Cu_3Sn)的ε相组成的混合相。研究表明，当银锡系合金与汞反应时，Ag_3Sn可产生最佳的物理性能(Gruber等，1967)。现在仍可见到这种传统型合金，但它们的应用已越来越少。

6.4.1.3 高铜混合型合金和单组分合金

• p. 249 •

在20世纪60年代后期，出现了一种化学组分与传统合金差异很大的合金。最早的这种合金是由两份传统的切削型合金粉与一份球形合金粉通过单纯的机械混合而成的。其中球形合金粉的成分与Ag：Cu系合金的共晶成分相同，即含有质量比为72%的Ag和28%的Cu。混合后的合金粉中铜的总含量为13%。某些汞合金的Cu含量可高达30%。这种合金都称为混合型合金，Ag/Sn相和Cu/Sn两相用机械方法混合。球形或切削型的单组分合金是将高铜系合金的全部成分熔合在一起制成的，而不是将两种独立的粉末进

行单纯的机械混合。根据所含组分的种类，还可将合金分为三组分、四组分或单组分系统。

一些厂家还生产了一种高铜混合型合金。这种合金粉也有切削型和球形两种类型，它的化学组分和物理性状与其它种类的合金有所不同，所含两种组分都是典型的高铜合金(表 6-1)。这些新发展起来的合金都有一个共同之处，就是 Cu 不论以Ag：Cu晶体还是以 Cu_3Sn 的形式存在，Cu 的质量分数都大于 10%。

表 6-1 典型汞合金的化学组分

分型	各种成分质量百分比				
	Ag	Sn	Cu	Zn	其它
球形高铜单组分 HCSS	41.2	30.2	28.3	—	—
球形高铜单组分 HCSS	59.4	27.8	13.0	—	—
切削型高铜单组分 HCSL	43.0	29.0	25.0	0.3	2.7Hg
高铜混合型 HCB	69.7	17.7	12.0	0.9	—
球形低铜型 LCS	72.0	26.0	1.5	0.5	—
切削型低铜型 LCL	70.9	25.8	2.4	1.0	—

尽管也提出并研究过含有其它成分的银合金粉，但现在商品化的合金粉中含有的其它成分只有 In，Pd 和 Se(Chung 等，1986；Sato 和 Kumei，1982)。

6.4.2 固化反应和显微结构

银合金粉与汞预先按照质量比约 1：1 的比例置于一个胶囊内，使用前在银汞调拌机内高速振荡约 5～10s，这一过程叫做汞合金的调制。通过调制使其成为均匀一致的材料。最短调制时间叫做凝聚时间。使用时将调制好的，但尚未固化的汞合金从胶囊中取出，然后逐份输送至牙齿窝洞内，每份汞合金都要压紧，压力一般应在 4～9MPa 之间(Lussi 和 Buergin，1987)，也有人建议使用 15MPa 的压力(Jörgenson，1977)，甚至还有人使用高达 28MPa 的压力(Holland 等，1985)。还必须强调，应以每秒约 2 次的较快速度对汞合金加压。

汞合金的流动张力随形变时间的延长而增加。因为随着时间的延长，合金颗粒与汞之间的分散更充分，从而使它们的接触增加，反应速度加快(Herϕ 和 Jϕrgensen，1985；Jϕrgensen 和 Herϕ，1988)。

· p. 250 ·

6.4.2.1 低铜汞合金

传统型银合金粉与汞的齐化反应及固化后汞合金的显微结构是通过 Ag_3Sn(γ 相)与汞之间的反应为基础进行描述的，而并没有把 Cu 和/或 Zn 考虑在内，但 Cu、Zn 的存在都有着重要作用。在材料硬固过程中，合金颗粒与汞反应生成新的产物。主要的反应产物是 γ_1 相(Ag：Hg)和 γ_2 相(Sn：Hg)。在反应物尚未被完全消耗之前，即可形成完整的网络结构。汞齐化反应按下式进行：

$$\underset{\gamma}{Ag_3Sn} + Hg \rightarrow \underset{\gamma_1}{Ag_2Hg_3} + \underset{\gamma_2}{Sn_8Hg} + \underset{\gamma}{Ag_3Sn} \quad (6\text{-}45)$$

齐化反应完成后，剩余的高熔点 Ag-Sn 颗粒被包埋在由反应产物，主要是 γ_1 相组成的基质中。Söderholm(1987)在精确的 X 线衍射研究的基础上，对锡-汞相形成过程中某些细节问题上的传统观点提出了质疑。X 线衍射可分辨锡-汞系中的 δ 相。它是一种汞含量在

15%～40%之间的具有正交晶体结构的汞锡固溶体。汞锡相的衍射条纹形式与γ相几乎相同。因此，用一般的X线设备不易发现它的存在。δ相的存在说明Troiano(1938)提出的牙科汞合金的固化机制可能是有根据的，但仍需进一步的研究证实。

在大部分传统型汞合金中，γ_1 和 γ_2 两相均形成一种连续的网络结构(Jörgensen 和 Saito,1970;Sarker 等,1975)。但是，关于 γ_2 相的连续性还存在着争议(Young 等,1973, Bryant,1984)。由于 γ_2 相容易发生腐蚀，被认为是传统型汞合金中的薄弱环节，因此形成这种互相连接的网络结构是非常重要的。原来银合金中的Cu在调制过程中与Sn反应，生成铜锡系(Cu_6Sn_5)的 η' 相。铜的加入长久以来被用来改进汞合金的物理性能，尤其可以改善汞合金在静载荷下的流动性和变形性。在高铜汞合金中，这种作用就更加明显。而加入锌可以延长操作时间，从而提高传统型汞合金的可塑性。

6.4.2.2 高铜汞合金

所有高铜汞合金的一个特点就是其中的 γ_2 相被完全消除或显著减少(图6-25)。这是由于Sn优先与Cu反应而不是与Hg反应。在混合型合金的汞齐化反应中，Cu与Sn反应生成 Cu_6Sn_5。由于大部分具有反应活性的Cu存在于Ag-Cu球形颗粒中，因此 Cu_6Sn_5 是在这些颗粒的外层形成的

$$6Cu + 5Sn \rightarrow Cu_6Sn_5 \qquad (6\text{-}46)$$

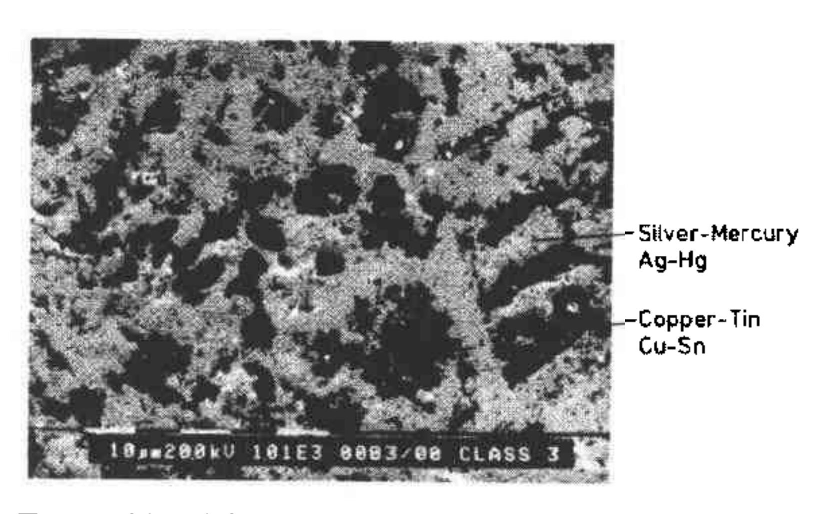


图6-25 高铜汞合金的显微结构，其中存在 γ_1 银汞相和 η' 铜-锡相但不含 γ_2 锡-汞相(Dr. V. Piddock 提供图片)

对于单组分系统，在汞齐化反应中也可以形成 Cu_6Sn_5。主要的反应是

$$2Cu_3Sn + 3Sn \rightarrow Cu_6Sn_5 \qquad (6\text{-}47)$$

· p. 251 ·

这是因为单组分合金中的Cu来源于 η' 相。牙科汞合金中，Cu和 Cu_3Sn 的含量相同。因此，两种生成 Cu_6Sn_5 的反应均有着同样重要的作用。如果汞含量高于一定的限度(35%～60%)，则在某些高铜汞合金中也可以出现 γ_2 相(Vrijhoef 等,1980)。

γ_2 相一般被认为是传统型低铜汞合金中的薄弱环节，但在高铜汞合金中一般不含 γ_2 相。高铜汞合金的多相结构中，抗腐蚀性最差的就是 Cu_6Sn_5 相。无论在体内(Marshall 等,

1980)还是在体外(Averette 等,1978),该相都最先发生腐蚀。

6.4.3 物理性能

牙科汞合金的某些物理性能已用作标准化要求。它们包括:(1)尺寸变化,(2)1h 后的压缩强度,(3)蠕变(或抗静载荷能力)。对这些性能原则上要求是尺寸变化不能太大,以防止出现边缘渗漏;早期压缩强度应较高,使其能承受口内的表面抛光、打磨过程及咬合力。蠕变也应较小以保持合金边缘的完整性。

汞齐化反应在 24h 内一直持续地进行。在 24h 之后,尽管还可能发生一定的相变,但强度的增加就很小了。

6.4.3.1 尺寸变化

牙科汞合金的固化反应伴随有尺寸变化,这种尺寸变化对充填材料与洞壁的密合性有着重要影响。颗粒较大的低铜汞合金的尺寸变化一般是单纯的膨胀,而高铜汞合金的情况就要复杂得多。一般来说,或是先收缩后膨胀,或者是一种少许的渐进的收缩。而一般的线性变化范围在 5~15μmcm^{-1}之间(Rhodes 等,1979)。在 Ag 和 Sn 溶于汞及 γ_1 相形成期间发生体积收缩。然而,如果汞过量而形成一种可塑性基质,使 γ_1 晶体受扰则引起体积膨胀。如果汞量较小,则形成刚性的 γ_1 基质,并可以在含有 Hg 的空隙内继续生长。这样,反应持续进行而不发生体积膨胀(Phillips,1982)。由于另外一些原因,我们希望混合好的汞合金不要含过多的 Hg。因此,调制得较好的汞合金一般只有少许单纯的收缩。含锌的汞合金如果在固化过程中沾染了水,则可能表现出有害的延缓性膨胀。

· p. 252 ·

6.4.3.2 机械性能

残余汞的量对机械性能有着非常重要的影响。含量在 60%以上的汞每增加 1%或孔隙率每增加 1%都会导致压缩强度(CS)下降 1%。因此,为了达到最大的强度,必须将汞合金尽量压紧(Vrijhoef 等,1980)。除了静力学测定和蠕变研究外,对汞合金进行动态力学性能测定也是非常重要的(Kusy 和 Greenberg,1981;Lin 等,1990)。

所有的牙科汞合金都属于易碎的材料,拉伸强度大约只有压缩强度的 15%。在合金的边缘区域,即缺乏足够的支持或加压过程导致汞浓度较高的区域,容易发生拉伸断裂。由于充填时有汞被挤出,因此,最后充填的汞合金中汞含量较高。汞合金的断裂韧性值(K_{1C})一般小于 1MN · m$^{-1.5}$(Cruickshanks-Boyd 和 Lock,1983;Lloyd 和 Adamson 1987)。可以通过显微压痕技术测定汞合金内某一局部区域的断裂韧性值(Hassan 等,1986)。

汞合金最严重的临床缺陷就是它的边缘破坏现象。蠕变(Mahler 等,1973)及腐蚀(Jörgensen,1965)可能与这种破坏有关或在破坏机制中起主要作用。Gjerdet 和 Espevik (1978)也曾研究过二者的协同作用。

6.4.3.3 蠕变

很多学者都进行过汞合金静态或动态的蠕变测定(Mitchell,1989)。由于对汞合金来说,口腔温度为 0.9T_m(T_m 为熔化温度),因此蠕变的机制可能是一种扩散作用。有人认

为，当存在 γ_2 相时，蠕变随 γ_1 晶粒尺寸的增加而增大，而 γ_2 相的体积或尺寸对其并没有影响(Mahler 等，1977)。而另一种相反的观点(Sarkar 等，1983)则认为，传统型汞合金的蠕变明显受到 γ_2 相及其体积比的影响，而并不是取决于 γ_1 相。而且，他们还认为，尽管 γ_1 晶粒本身并不发生变形，但 γ_1 晶粒周围的锡形成一个低熔点的晶界，反使蠕变容易发生。

低铜汞合金的应变(ϵ)的时间依赖性可通过下式表达：

$$\varepsilon = C + At^B \tag{6-48}$$

式中，B 在 0.5～1 之间，包括了从 Andrade 蠕变到稳定态蠕变之间的过渡(Vrijhoef 和 Greener，1987)。

• p. 253 •

高铜汞合金的蠕变比低铜汞合金蠕变值的上限 3%要低至少 1 个数量级，这与高铜汞合金 γ_1 相网络中 Cu_6Sn_5 的存在及 Sn 含量的减少有关(Okabe 等，1977 和 1982)。η' 晶粒可以稳定较大晶粒的 γ_1 相的晶界，防止晶粒的晶界发生滑移。蠕变还具有超塑性流动及错位蠕变两者的某些特点(Her ϕ，1982)。高铜汞合金的低蠕变被认为是其能保持较好的边缘完整性的原因。

6.4.4 降解过程

6.4.4.1 腐蚀

低铜汞合金在氯化物作用于 γ_2 相时容易发生腐蚀。γ_2 相的腐蚀按下式进行：

$$Sn_7Hg + O_2 + H_2O + Cl^- \rightarrow Sn_4(OH)_6Cl_2 + Hg \tag{6-49}$$

这一过程可导致两种不良后果：(1)互联的 γ_2 相的腐蚀进一步削弱汞合金的强度，尤其是拉伸强度；(2)腐蚀过程中释放出的汞可以与汞合金中未反应的 γ 相反应，生成额外的产物($\gamma_1+\gamma_2$)，新反应产物的形成可引起额外的尺寸变化(汞膨胀)，在边缘处形成无支持的汞合金，在张力下很容易发生断裂，从而引起边缘破坏(Jörgensen，1965；Mitchell，1989)。

利用电位动态循环极化技术研究了某些商品汞合金在体内的边缘断裂与体外腐蚀之间的关系，发现阳极总电流与材料的减少成比例(Sarkar 等，1982)。这种技术还被应用于研究缝隙腐蚀条件下，牙科汞合金的腐蚀情况(Sutow 等，1989)，发现所有汞合金都容易发生缝隙腐蚀。Lemaitre 等(1989)建立了腐蚀汞合金的电化学阻抗模型。

易腐蚀性与可腐蚀相的性质和体积含量有关，而并不完全取决于 γ_2 相的存在与否。这就意味着尽管消除 γ_2 相很有益处，但高铜汞合金还是可能发生腐蚀。由于阻止了 γ_2 的形成而以 Cu_6Sn_5(η')取而代之，使高铜汞合金发生腐蚀的现象明显减少。这也就显著改善了高铜汞合金的边缘完整性。但有研究表明，η' 相在口腔环境中还是容易发生腐蚀，可能发生以下反应：

$$Cu_6Sn_5 + O_2 + H_2O + Cl^- \rightarrow CuCl_2 \cdot 3Cu(OH)_2 + SnO \tag{6-50}$$

这样，铜化合物释放出来，而氧化锌则扩散入孔隙及晶界(Lin 等，1983)。由于 Cu_6Sn_5 不是一种互联相，因此这一反应不会明显影响高铜汞合金的边缘强度。然而，Cu_6Sn_5 的腐蚀已引起一些其它的问题，如高铜汞合金含铜腐蚀产物的生物相容性等。

6.4.4.2　汞的释放

· p. 254 ·

近来的研究发现，在体外的各种人工唾液中，汞合金的自由腐蚀过程中伴有汞的释放。短期产生的汞就可达到 4～20μgd⁻¹，接近于每天的摄入量；而汞合金的长期汞释放却相当低(Brune，1986)。这种在体外试验中的溶出汞的浓度大大高于体内的情况，是由于唾液具有自然缓冲作用，再加上有机蛋白的参与，使腐蚀的速度减慢。由于孔隙率的增加有效地增大了表面积和表面能，因此，孔隙率对传统型和高铜汞合金的腐蚀均有着重要影响。

有人研究了经蒸发过程使汞合金中的游离汞释放到口腔环境中的可能性(Boyer，1988)。Okabe(1987)对汞合金中游离汞的状态和它对汞合金强度的影响进行了综述(Okabe 等，1985)。还有人对汞合金进行了广泛的热力学分析(Tsutsumi 等，1988)。但是，当汞合金在空气中被加热到 130℃时，并没有发现质量的减少。在 60℃以上加热 3 个月时，可观察到 Ag-Hg-Sn 三元 β_1 相在 γ/γ_1 扩散复合体的界面上形成(Tsutsumi 等，1988)，这明显是由于热活化扩散过程之故。

6.4.5　汞的消除？

有人曾试图减少或消除牙科汞合金对汞的需要。Greener(1979)曾提出可以通过添加镍以达到这一目的。还有很多学者尝试以镓代替汞，使合金能够在口腔温度下固化。尽管研究发现镓可以减小汞的接触角(Stannard 和 Dorsey，1984)，使表面更容易发生润湿，从而改善汞合金的适合性，但镓"汞合金"在固化时会发生明显的膨胀。

6.5 参考文献

Abadie, M.J.M., Appelt. B.K. (1989), *Dent. Mater.* *5*, 6–10.
Aboush, G.E.G., Jenkins, C.B.G. (1986), *Br. Dent. J.* *161*, 179–184.
Antonucci, J.M. (1987), *Trans 13th Ann. Meeting Soc. Biomater.* New York: p. 225.
Antonucci, J.M., Stansbury, J.W. (1989) *J. Dent. Res.* *68 (Special Issue), 251 Abstr. 555.*
Antonucci, J.M., Toth, E.E. (1983), *J. Dent. Res.* *62*, 121–5.
Asahi Glass (1986), *Jap. Patent Application 63008235.*
Asmussen, E. (1975), *Acta Odont. Scand.* *33*, 337–347.
Asmussen, E. (1980), *Acta. Odont. Scand.* *38*, 95–99, 269–72.
Asmussen, E. (1982), *Scand. J. Dent. Res.* *90*, 490–6.
Asmussen, E. (1983), *Acta Odontol. Scand.* *41*, 155–157.
Asmussen, E. (1984), *Scand. J. Dent. Res.* *92*, 257–261.
Averette, D.F., Hochman, R.F., Marek, M. (1978), *J. Dent. Res. 57 (Spec. Issue A): 165.*
Bausch, J.R., De Lange, K., Davidson, C.L., Peters, A., De Gee, A.J. (1982), *J. Prosthet. Dent* *48*, 59–67.
Barry, T.I., Clinton, D.J., Wilson, A.D. (1979), *J. Dent. Res.* *58*, 1072–1079.
Beech, D.R. (1972), *Arch. Oral Biol.* *17*, 907–911.
Beech, D.R., Bandyopadhyay, S. (1983), *J. Oral. Rehabil.* *10*, 57–63.
Belton, D., Stupp, S.I. (1980), *Poly. Sci. Tech.* *14*, 427–439.
Bendler, J.T. (1984), *J. Stat. Phys.* *36*, 625–637.
Birchall, J.D., Howard, A.J., Kendall, K. (1981), *Nature* *289*, 388–390.
Black, G.V. (1986), *Dent. Cosmos* *38*, 965–992.
Boyer, D.B. (1988), *Dent. Mater.* *4*, 89–93.
Braden, M. (1976), in: *Frontiers of Oral Physiology, Vol. 2:* Kawamura, Y. (Ed.). Basel: S. Karger, pp. 1–37.
Braden, M., Clarke, R.L. (1984), *Biomater.* *5*, 369–372.
Braem, M., Finger, W., Van Doren, V.E., Lambrechts, P., Vanherle, G. (1989), *Dent. Mater.* *5*, 346–9.
Braem, M., Lambrechts, P., Vanherle, G., Davidson, C.L. (1987), *J. Dent. Res.* *66*, 1713–6.
Broutman, L.J., McGarry, F.J. (1965), *J. Appl. Polym. Sci.* *9*, 609–26.
Brune, D. (1986), *Biomater.* *7*, 163–175.
Brune, D., Smith, D.C. (1982). *Acta Odontol. Scand.* *40*, 389–396.
Bryant, R.W. (1984), *Austr. Dent. J.* *29*, 163–167.
Burnett, G.M. (1954), *Mechanism of Polymer Reactions.* New York: Interscience, pp. 110–3.
Burns, W.G., Dainton, F.S. (1950), *Trans. Farad. Soc.* *46*, 411.
Busscher, H.J., Retief, D.H., Arends, J. (1987), *Dent. Mater.* *3*, 60–63.
Causton. B.E. (1981), *Biomaterials* *2*, 112–115.
Cheng, D.C.-H., Kruszewski, A.P., Senior, J.R., Roberts, T.A. (1990), *J. Mater. Sci.* *25*, 353–373.
Chung, K.-H., Lin, J.-H.C., Greener, E.H. (1986), *J. Dent. Res.* *65*, 192, No. 202.
Clewell, D.H. (1941), *J. Optical Soc. Am.* *31*, 521–527.
Cook, W.D. (1982), *J. Macromol. Sci.-Chem.* *A17*, 99–111.
Cook, W.D., Standish, P.M. (1983), *Austr. Dent. J.* *28*, 307–311.
Cox, C.F., Keall, C.L., Keall, H.J., Ostro, E., Bergenholtz, G. (1987), *J. Prosthet. Dent.* *57*, 1–8.
Crisp, S., Wilson, A.D. (1974a), *J. Dent. Res.* *53*, 1408–1413.
Crisp, S., Wilson, A.D. (1974b), *J. Dent. Res.* *53*, 1420–1424.
Crisp, S., Wilson, A.D. (1976), *J. Dent. Res.* *55*, 1023–1031.
Crisp, S., Pringuer, M.A., Wardleworth, D. (1974), *J. Dent. Res.* *53*, 1414–1419.
Crisp, S., Lewis, B.G., Wilson, A.D. (1967a), *J. Dent.* *4*, 162–166.
Crisp, S., Lewis, B.G., Wilson, A.D. (1976b), *J. Dent.* *4*, 287–290.
Crisp, S., Lewis, B.G., Wilson, A.D. (1976c), *J. Dent. Res.* *55*, 1032–1041.
Crisp, S., Abel, G., Wilson, A.D. (1979a), *J. Dent. Res.* *58*, 1585–1596.
Crisp, S., Lewis, B.G., Wilson, A.D. (1979b), *J. Dent.* *7*, 304–312.
Crisp, S., Lewis, B.G., Wilson, A.D. (1980), *J. Dent.* *8*, 68–74.
Cross, M., Douglas, W.H., Fields, R.P. (1983), *J. Dent. Res.* *62*, 850–852.
Cruickshanks-Boyd, D.W., Lock, W.R. (1983), *Biomater.* *4*, 234–242.
Dart, E.C., Nemcek, J. (1975), *British Patent 1408265.*
Davidson, C.L. (1985), in: *Posterior Composite Resin Dental Restorative Materials:* Vanherle, G., Smith, D.C. (Eds.). Amsterdam: Peter Szulc, pp. 61–5.
Davis, D.M., and Waters, N.E., (1987), *J. Dent. Res.* *66*, 1128–1133.
Dionysopoulos, P., Watts, D.C. (1989), *J. Dent.* *17*, 140–144.
Dionysopoulos, P., Watts, D.C. (1990), *J. Oral Rehabil.* *17*, 9–13.
Dorfmuller, Th., Williams, G. (1987), *Molecular Dynamics and Relaxation Phenomena in Glasses, Springer Lectures in Physics, Vol. 277.* Heidelberg: Springer Verlag.
Draughn, R.A. (1981), *J. Biomed. Mater. Res.* *15*, 489–495.
Draughn, R.A., Harrison, A. (1978), *J. Prosthet. Dent.* *40*, 220–224.
Eliades, G.C., Vougiouklakis, G.J., Caputo, A.A. (1987), *Dent. Mater.* *3*, 19–25.

Espevik, S., Mjör, I.A. (1982), in: *Biocompatibility of Dental Materials, Vol. 3:* Smith, D.C., Williams, D.F. (Eds.). Boca Raton, Florida: CRC Press, pp. 1–40.
Feilzer, A.J., de Gee, A.J., Davidson, D.L. (1988), *J. Prosthet. Dent. 59,* 297–300.
Feilzer, A.J., de Gee, A.J., Davidson, C.L. (1989), *J. Dent. Res. 68,* 48–50.
Ferracane, J.L. (1985), *Dent. Mater. 1,* 11–14.
Ferracane, J.L (1989), *Trans. Acad. Dent. Mater. 2(2),* 6–35.
Ferracane, J.L., Greener, E.H. (1984), *J. Dent. Res. 63,* 1093.
Ferracane, J.L., Greener, E.H. (1986), *J. Biomed. Mater. Res. 20,* 121–133.
Ferracane, J.L., Antonio, R.C., Matsumoto, H. (1987), *J. Dent. Res. 66,* 1140–1145.
Ferracane, J.L., Matsumoto, H., Okabe, T. (1985), *J. Dent. Res. 64,* 1332–6.
Finger, W. (1983), *Scand. J. Dent. Res. 91,* 143–149.
Forsten, L. (1977), *Scand. J. Dent. Res. 85,* 503–505.
Fukazawa, M., Matsuya, S., Yamane, M. (1987), *J. Dent. Res. 66,* 1770–1774.
Gayler, M.L.V. (1937), *J. Inst. Metals 60,* 407–419.
de Gee, A.J., Pallav, P., Davidson, C.L. (1986), *J. Dent. Res. 65,* 654–8.
Gjerdet, N.R., Espevik, S. (1978), *J. Dent. Res. 57,* 21–26.
Glenn, J.F. (1982), in: *Biocompatibility of Dental Materials, Vol. 3:* Smith, D.C., Williams, D.F. (Eds). Boca Raton, Florida: CRC Press, pp. 97–130.
Goldman, M. (1985), *J. Biomed. Mater. Res. 19,* 771–783.
Greener, E.H. (1979), *Operat. Dent. 4,* 24–35.
Greener, E.H. (1988), *Adv. Dent. Res. 2,* 83–86.
Greener, E.H., Matsuda, K. (1985). *J. Oral Rehabil. 12,* 123–133.
Gruber, R., Skinner, E.W., Greener, E.H. (1967), *J. Dent. Res. 46,* 497–502.
Hansen, E.K. (1983), *Scand. J. Dent. Res. 91,* 406–10.
Hassan, R., Vaidyanathan, T.K., Schulman, A. (1986), *J. Biomed. Mater. Res. 20,* 135.
Hay, J.N., Shortall, A.C. (1988), *J. Dent. 16,* 172–176.
Herø, H. (1982), *J. Dent. Res. 61,* 44–47.
Herø, H., Jørgensen, R.B. (1985), *Dent. Mater. 1,* 145–149.
Hill, R.G., Wilson, A.D. (1988a), *Glass Technol. 29,* 150–158.
Hill, R.G., Wilson, A.D. (1988b), *J. Dent. Res. 67,* 1446–1450.
Hill, R.G., Wilson, A.D., Warrens, C.P. (1989), *J. Mater. Sci. 24,* 363–371.
Holland, R.I., Jørgensen, R.B., Ekstrand, J. (1985), *J. Prosthet. Dent. 54,* 189–194.
Holliday, L. (1975), *Ionic Polymers.* London: Applied Science Publishers.
Johnson, W.M., Leung, R.L., Fan, P.L. (1985), *Dent. Mater. 1,* 191–194.
Jörgensen, K.D. (1965), *Acta Odontol. Scand. 23,* 347–389.
Jörgensen, K.D. (1977), *Amalgame in der Zahnheilkunde.* München: Carl Hanser Verlag.
Jörgensen, K.D., Saito, T. (1970), *Acta. Odontol. Scand. 28,* 129–42.
Jørgensen, R.B., Herø, H. (1988), *Dent. Mater. 4,* 360–366.
Jurecic, A. (1973), *U.S. Patent 3741926.*
Klafter, J., Shlesinger, M.F. (1986), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83,* 848–851.
Kloosterboer, J.G., Lijten, G.F.C.M. (1988), in: *Biological and Synthetic Polymer Networks:* Kramer, O. (Ed.). London: Elsevier Applied Science, pp. 345–355.
Konno, A., Kaneko, M. (1970), *Die Makromolekulare Chemie 138,* 189–196.
Kubelka, P., Munk, F. (1931), *Z. Techn. Phys. 12,* 593–601.
Kuhn, A.T., Jones, M.P. (1982), *Biomater. Med. Devices Artif. Organs 10,* 281–286.
Kuhn, A.T., Wilson, A.D. (1985), *Biomaterials 6,* 378–382.
Kullmann, W., Pötters, G. (1984), *Dtsch. Zahnarzt. Z. 39,* 96–100.
Kusy, R.B., Greenberg, A.R. (1981), *J. Biomed. Mater. Res. 15,* 47–59.
de Lange, C., Bausch, J.R., Davidson, C.L. (1980), *J. Oral. Rehabil. 7,* 369–377.
Lemaitre, L., Moors, M., Van Peteghem, A.P. (1989), *J. Biomed. Mater. Res. 23,* 241–252.
Leung, R.L., Fan, P.L., Johnson, M.W. (1983), *J. Dent. Res. 62,* 363–5.
Lin, J.-H.C., Marshall, G.W., Marshall, S.J. (1983), *J. Dent. Res. 62,* 112–115.
Lin, J.-H.C., Greener, E.H., Hanawa, T., Okabe, T. (1990), *Dent. Mater. 6,* 41–44.
Lloyd, C.H., Adamson, M. (1987), *Dent. Mater. 3,* 225–231.
Lussi, A.S., Buergin, W.B. (1987), *J. Dent. Res. 66,* 737–739.
Lutz, F., Phillips, R.W. (1983), *J. Prosthet. Dent. 50,* 480–488.
Mahler, D.B. (1986), in: *Proc. Int. Conf. on Restorative Dental Materials, Bethesda, MD.* USA: NIDR, NIH, pp. 249–287.
Mahler, D.B., Terkla, L.G., Van Eysden, J. (1973), *J. Dent. Res. 52,* 823–827.
Mahler, D.B., Adey, J.D., Marantz, R.L. (1977), *J. Dent. Res. 56,* 1493–1499.
Mair, L.H. (1989), *J. Dent. Res. 68 (special issue), 909, No. 338.*
Mair, L.H., Vowles, R., (1989), *Dent. Mater. 5,* 23–26.
Maldonado, A., Swartz, M., Phillips, R.W. (1978), *J. Am. Dent. Assoc. 96,* 785–792.
Malhotra, M.L., Asgar, K. (1978), *J. Amer. Dent. Assoc. 96,* 444.
Marshall, G.W., Jackson, B.L., Marshall, S.J. (1980), *J. Am. Dent. Assoc. 100,* 43–47.
Mathis, R.S., Ferracane, J.L. (1989), *Dental Mat. 5,* 355–358.
Matsuya, S., Matsuya, Y., Yamamoto, Y. (1984), *Dent. Mater. 3,* 210–219.
McCabe, J.F. (1982), *J. Dent. Res. 61 (Special Issue),*

335, No. 1372.
McCabe, J.F., Jones, P.A., Wilson, H.J. (1979), *Br. Dent. J. 146*, 279–281
McCabe, J.F., Ogden, A.R. (1987), *Dent. Mater. 3*, 9–12.
McCabe, J.F., Carrick, T.E., Chadwick, R.G., Walls, A.W.G. (1990a), *Dent. Mater. 6*, 24–28.
McCabe, J.F., Watts, D.C., Wilson, H.J., Worthington, H.V. (1990b), *J. Dent. 18*, 90–97.
McComb, D., Sirisko, R., Brown, J. (1984), *J. Can. Dent. Assoc. 50*, 699–701.
McGeary, R.K. (1961), *J. Am. Ceram. Soc. 44*, 513–522.
McKinney, J.E., Antonucci, J.M., Rupp, N.W. (1988), *J. Dent. Res. 67*, 831–835.
McKinney, J.E., Wu, W., (1985), *J. Dent. Res. 64*, 1326–1331.
McLean, J.W., Gasser, O. (1985), *Quintessence Int. 16*, 333–343.
McLean, J.W., Wilson, A.D., Prosser, H.J. (1984), *J. Prosthet. Dent. 52*, 175–181.
Meryon, S.D., Smith, A.J. (1984), *Int. Endod. J. 17*, 16–24.
Mitchell, R.J. (1989), in: *Trans. Int. Congr. Dental Materials, Acad. Dent. Mater. & Jap. Soc. Dent. Mater. Dev.*, pp. 1–21.
Miyagawa, Y., Powers, J.M. (1983), *J. Dent. Res. 62*, 581–4.
Montes-G, M., Draughn, R.A. (1986), *Dent. Mater. 2*, 193–197.
Moore, B.K., Swartz, M.L., Phillips, R.W. (1985), *J. Dent. Res. 64*, 371, abstr. 1766.
Muramatsu, H., Tomioka, K., Hirota, K., Akohane, S. (1981), *U.K. Patent Application AB 2077081.*
Muzynski, B.L., Greener, E., Jameson, L., Malone, W.F. (1988), *J. Prosthet. Dent. 60*, 41–44.
Nicholson, J.W., Brookman, P.J., Lacy, O.M., Wilson, A.D. (1988), *J. Dent. Res. 67*, 1451–1454.
Nishida, N. (1966), *J. Polymer Sci. (A-2) 4*, 845–854.
O'Brien, W.J., Greener, E.H., Mahler, D. (1985), in: *Restorative Dental Materials: An Overview:* Reese, J.A., Valega, T.M. (Eds.). London: Quintessence Publishing Co., pp. 17–32.
Odén, A., Ruyter, I.E., Øysaed, H. (1988), *Dent. Mater. 3*, 147–150.
Odian, G.G. (1981), *Principles of Polymerization, 2nd Ed.*, New York: Wiley.
Øilo, G. (1984), *J. Dent. Res. 92*, 539–543.
Øilo, G. (1988), *Dent. Mater. 4*, 129–133.
Okabe, T. (1987), *Dent. Mater. 3*, 1–8.
Okabe, T., Butts, M.B., Mitchell, R.J. (1982), *J. Dent. Res. 61*, 37–43.
Okabe, T., Mitchell, R., Wright, A.H., Fairhurst, C.W. (1977), *J. Dent. Res. 56 (Spec. Issue A) 79.*
Okabe, T., Staman, J.W., Ferracane, J.L., Mitchell, R.J. (1985), *Dent. Mater. 1*, 180–184.
Okabe, T., Takahashi, S. (1989), *Trans. Int. Congr. Dent. Mater.*, Acad. Dent. Mater. & Jap. Soc. Dent. Mater. Dev.
Omer, O.E., Watts, D.C., Wilson, N.H.F. (1988), *J. Dent. Res. 67 (special issue), 273, No. 1367.*
Oster, G., Yang, N. (1968), *Chem. Reviews 68*, 125–151.
Ostrowska, J., Narebska, A. (1979), *Colloid & Polym. Sci. 257*, 128–135.
Øysaed, H., Ruyter, I.E. (1986), *J. Dent. Res. 65*, 1315–8.
Patel, M.P., Braden, M., Davy, K.W.M. (1987), *Biomater. 8*, 53–6.
Phillips, R.W. (1982), *Science of Dental Materials, 8th Ed.* Philadelphia: W.B. Saunders Co., pp. 302–329.
Pilliar, R.M., Vowles, R., Williams, D.F. (1987), *J. Dent. Res. 66*, 722–726.
Potter, W.D., Barlay, A.C., Parry, R.J., Dunning, R. (1979), *British Patent 1554555.*
Prosser, H.J., Richards, C.P., Wilson, A.D. (1982), *J. Biomed. Mater. Res. 16*, 431–441.
Prosser, H.J., Powis, D.R., Wilson, A.D. (1986), J. Dent Res. 65, 146–148.
Reese, J.A., Valega, T.M. (1985), *Restorative Dental Materials: An Overview.* London: Quintessence Publishing Co.
Rhodes, B.F., Swartz, M.L., Phillips, R.W. (1979), *Oper. Dent. 4*, 71–76.
Roulet, J.F. (1988), *J. Dent. 16*, 101–113.
Roulet, J.F., Walti, C. (1984), *J. Prosthet. Dent. 52*, 182–189.
Rueggeberg, F.A., Craig, R.G. (1988), *J. Dent. Res. 67*, 932–7.
Ruyter, I.E., Øysaed, H. (1982), *Acta Odont. Scand. 40*, 179.
Ruyter, I.E., Øysaed, H. (1988), in: *Critical Reviews in Biocompatibility:* Williams, D.F. (Ed.). 4(3), pp. 247–279.
Ruyter, I.E., Svendsen, S.A. (1977), *Acta. Odont. Scand. 36*, 75–82.
Sato, A., Kumei, Y. (1982), *Bull. Tokyo Med. Dent. Univ. 29*, 19–22.
Sarkar, N.K., Eyer, C.S., Norling, B.K. (1983), *J. Oral Rehabil. 10*, 489–494.
Sarkar, N.K., Marshall, G.W., Moser, J.B., Greener, E.H. (1975), *J. Dent. Res. 54*, 1031–8.
Sarkar, N.K., Osborne, J.W., Leinfelder, K.F. (1982), *J. Dent. Res. 61*, 1262–5.
Schmitt, W., Purrmann, R., Jochum, P., Zahler, W.D. (1975), *U.S. Patent 3923740.*
Schmitt, W., Purrmann, R., Jochum, P., Gasser, O. (1982), *U.S. Patent 4360605.*
Setchell, D.J., Teo, C.K., Kuhn, A.T. (1985), *Br. Dent. J. 158*, 220–222.
Shlesinger, M.F. (1984), *J. Stat. Phys. 36*, 639–648.
Smales, R., Joyce, K. (1978), *J. Prosthet. Dent. 40*, 549–553.
Smith, D.C. (1968), *Br. Dent. J. 125*, 381–384.
Smith, D.C. (1988), *Adv. Dent. Res. 2*, 134–141.
Smith, D.C. (1980), *Proc. Int. Congr. Implantol. Biomater. in Stomatol:* Kawahara, H. (Ed.). Tokyo: Ishiyaku Publisher Inc., pp. 26–54.
Smith, D.C. (1985), in: *Posterior Composite Resin Dental Restorative Materials:* Vanherle, G., Smith, D.C. (Eds.). Amsterdam: Peter Szulc, pp. 47–60.
Smith, D.C. (1989), *Trans. Acad. Dent. Mat. 2(2)*, 106–125.
Soderholm, K.-J.M. (1983), *J. Dent. Res. 62*, 126–

130.
Soderholm, K.-J.M. (1984), *J. Biomed Mater. Res. 18,* 271–279.
Soderholm, K.-J.M. (1987), *J. Dent. Res. 66,* 712–715.
Soderholm, K.-J., Zigan, M., Ragan, M., Fischlschweiger, W., Bergman, M. (1984), *J. Dent. Res. 63,* 1248–1254.
Soltez, U., Bath, P., Klaiber, B. (1986), in: *Biological and Biomechanical Performance of Biomaterials:* Christel, P., Meunier, A., Lee, A.J.C. (Eds.). Amsterdam: Elsevier, pp. 123–8.
Stannard, J.G., Dorsey, K.B. (1984), *J. Dent. Res. 63 (IADR Prog. & Abs.) No. 70.*
Stansbury, J.W. (1990), *J. Dent. Res. 69,* 844–848.
Sutow, E.J., Jones, D.W., Hall, G.C. (1989), *J. Dent. Res. 68,* 82–88.
Taira, M., Urabe, H., Hirose, T., Wakasa, K., Yamaki, M. (1988), *J. Dent. Res. 67,* 24–28.
Tay, W.M., Braden, M. (1981), *J. Dent. Res. 60,* 1311–1314.
Tay, W.M., Braden, M. (1988), *Biomater. 9,* 454–456.
Tezuka, C., Karasawa, M. (1978), *U.S. Pat. 4 089 830.*
Thomas, N., Windle, A.H. (1978), *Polymer 19,* 255–265.
Thompson, V.P., Williams, E.F., Bailey, W.J. (1979), *J. Dent. Res. 58,* 1522–1532.
Tomioka, K., Hirota, K., Muramatsu, H., Akahane, S. (1981), *U.S. Patent 4 374 936.*
Troiano, A.R. (1938), *J. Inst. Metals 63,* 247–263.
Tsutsumi, S., Nakamura, M., Ferracane, J.L., Schiller, T.L., Hanawa, T., Okabe, T. (1988), *Dent. Mater. 4,* 307–311.
Tveit, A.B., Gjerdet, N.R. (1981), *J. Oral Rehabil. 8,* 237–241.
Tyas, M.J., Alexander, S.B., Beech, D.R. (1988), *Aust. Dent. J. 33,* 364–374.
Vankerckhoven, H., Lambrechts, P., Van Beylen, M., Vanherle, G. (1982), *J. Dent. Res. 61,* 791–5.
Van Krevelen, D.W. (1976), *Properties of Polymers.* Amsterdam: Elsevier.
Vrijhoef, M.M.A., Vermeersch, A.G., Spanauf, A.J. (1980), *Dental Amalgam.* Chicago: Quintessence Publ. Co.
Vrijhoef, M.M.A., Greener, E.H. (1987), *Dent. Mater. 3,* 33–36.
de Wald, J.P., Ferracane, J.L. (1987), *J. Dent. Res. 66,* 727–30.
Walls, A.W.G. (1986), *J. Dent. 14,* 231–246.
Walls, A.W.G., McCabe, J.F., Murray, J.J. (1985), *J. Dent. Res. 64.* 1100–1104.
Walls, A.W.G., McCabe, J.F., Murray, J.J. (1988a), *J. Dent. 16,* 177–181.
Walls, A.W.G., McCabe, J.F., Murray, J.J. (1988b), *Br. Dent. J. 164,* 141–144.
Walls, A.W.G., McCabe, J.F., Murray, J.J. (1988c), *J. Dent. 16,* 32–35.
Walls, A.W.G., McCabe, J.F., Murray, J.J. (1989), *J. Dent. 17,* 145–147.
Waters, N.E. (1980), in: *The Mechanical Properties of Biological Materials:* Vincent, J.F.V., Currey, J.D. (Eds.). Cambridge: Cambridge University Press, pp. 99–135.
Watts, D.C. (1979), *J. Biomed. Mat. Res. 13,* 423–435.
Watts, D.C. (1987), *J. Dent. 15,* 38–43.
Watts, D.C. (1989), in: *Material Properties and Stress Analysis in Biomechanics:* Yettram, A.L. (Ed.). Manchester: Manchester University Press, pp. 60–75.
Watts, D.C. (1990), *J. Dent. 18,* 69–70.
Watts, D.C., Cash, A.J. (1991), *Meas. Sci. Technol. 2,* 788–794.
Watts, D.C., Haywood, C.M., Smith, R. (1983), *Br. Dent. J. 154,* 101–103.
Watts, D.C., McNaughton, V. (1986), *J. Dent. Res. 65 (special issue), 797, No. 645.*
Watts, D.C., Smith, R. (1984), *J. Oral Rehabil. 11,* 285–288.
Watts, D.C., Combe, E.C., Greener, E.H. (1981), *J. Oral Rehabil. 8,* 61–67.
Watts, D.C., Amer, O., Combe, E.C. (1984), *Br. Dent. J. 156,* 209–215.
Watts, D.C., McNaughton, V., Grant A.A. (1986), *J. Dent. 14,* 169–174.
Watts, D.C., McAndrew, R., Lloyd, C.H. (1987), *J. Dent. Res. 67,* 1576–8.
Watts, D.C., Cash, A.J., Grant, A.A. (1988), *J. Dent. Res. 67 (4),* 672, No. 261.
Watts, D.C., Wilson, N.H.F., Omer, O.E. (1990), *J. Oral Rehab. 17,* 151–155.
Williams, D.F., Cunningham, J. (1979), *Materials in Clinical Dentistry.* Oxford, Oxford University Press.
Williams, G., Watts, D.C. (1970), *Trans. Faraday Soc. 66,* 80–85.
Williams, G., Watts, D.C. (1971), in: *NMR Basic Principles and Progress, Vol. 4. – NMR of Polymers:* Diehl, P., Fluck, E., Kosfeld, R. (Eds.). Heidelberg: Springer Verlag, pp. 271–285.
Wilson, A.D. (1974), *Br. Polym. J. 6,* 165–179.
Wilson, A.D. (1976), *J. Dent. Res. 55,* 721–729.
Wilson, A.D., Crisp, S. (1976), *British Patent 1 422 337.*
Wilson, A.D., Crisp, S. (1977), *Organolithic Macromolecular Materials.* London: Applied Science Publishers.
Wilson, A.D., Kent, B.E. (1972), *Br. Dent. J. 132,* 133–135.
Wilson, A.D., McLean, J.W. (1988), *Glass-Ionomer Cement.* Chicago: Quintessence Publishing Co. Inc.
Wilson, A.D., Prosser, H.J. (1984), *Br. Dent. J. 157,* 449–454.
Wilson, A.D., Crisp, S., Abel, G. (1976a), *J. Dent. 5.* 117–120.
Wilson, A.D., Crisp, S., Ferner, A.J. (1976b), *J. Dent. Res. 55,* 489–495.
Wilson, A.D., Crisp, S., Lewis, B.G. (1977), *Br. Dent. J. 142,* 117–122.
Wilson, A.D., Hill, R.G., Warrens, C.P., Lewis. B.G. (1989), *J. Dent. Res. 68,* 89–94.
Wilson, A.D., Prosser, H.J., Powis, D.M. (1983), *J. Dent. Res. 62,* 590–592.

Wing, G. (1975), in: *Scientific Aspects of Dental Materials:* von Fraunhofer, J.A. (Ed.). London: Butterworths, pp. 245–276.

Young, F.A., Wilsdorf, H.G.F., Paffenbarger, G.C. (1973), *J. Dent. Res. 52,* 281–90.

7　口腔和颌面外科材料

David F. Williams

Institute of Medical and Dental Bioengineering, University of Liverpool, Liverpool, U. K.

（李旭东　翁　杰　译　张　益　校）

目　录

7.1　引言 ……………………………………………………………… 222

7.2　植入体在口腔与颌面外科临床中的应用 …………………………… 222

7.2.1　缺失牙的直接置换 ……………………………………………… 222

7.2.1.1　概述 ……………………………………………………… 222

7.2.1.2　圆柱状骨内固定植入体 ………………………………… 224

7.2.1.3　叶片状带孔植入体 ……………………………………… 227

7.2.1.4　穿骨植入体 ……………………………………………… 227

7.2.1.5　骨膜下植入体 …………………………………………… 227

7.2.1.6　成功的评价标准 ………………………………………… 228

7.2.2　修复前牙槽突外科 ……………………………………………… 228

7.2.3　牙周外科 ………………………………………………………… 229

7.2.4　颞下颌关节(TMJ)外科用植入体 ………………………………… 230

7.2.5　肿瘤切除后的重建 ……………………………………………… 231

7.2.6　面部创伤与颌面骨折固定装置 ………………………………… 231

7.2.7　颅面畸形治疗，正颌外科 ……………………………………… 231

7.3　骨对生物材料的响应 ……………………………………………… 232

7.3.1　一般要点 ………………………………………………………… 232

7.3.2　非活性的骨-植入体界面 ………………………………………… 235

7.3.3　多孔表面 ………………………………………………………… 236

7.3.4　生物活性骨结合 ………………………………………………… 236

7.3.4.1　玻璃及玻璃陶瓷 ………………………………………… 236

7.3.4.2　磷酸钙陶瓷 ……………………………………………… 237

7.3.4.3　骨生长和其它因子 ……………………………………… 237

7.3.5　生物力学因素的影响 …………………………………………… 238

7.4　结论 ……………………………………………………………… 238

7.5　参考文献 ………………………………………………………… 239

符号与缩语表

HA	羟基磷灰石
PTFE	聚四氟乙烯
TCP	磷酸三钙
TMJ	颞下颌关节

• p. 261 •

7.1 引　　言

依据本书第1章中对生物功能性(biofunctionality)和生物相容性(biocompatibility)两个概念的区分，本章对口腔及颌面外科用材料的论述也分为两个部分。我们首先介绍需使用植入体的临床条件和现今提供能满足特定临床功能性需要(即成功率)的植入体类型。这样，就可明显发现植入体的成功使用极其依赖于组织，尤其是上颌骨、下颌骨以及口腔粘膜上皮等所建立的最适宜的应答反应。因此，在本章的第二部分将由此涉及生物相容性的相关问题，本章将在作者分别于1981年、1984年、1990年先后三次评述生物相容性(Williams，1981a，1984，1990)的基础上，对这一不断发展的话题进行更新、更深入的讨论。

应该指出商品化的口腔及颌面外科植入体在前几年还是较少见的，直到近几年才快速发展起来，本章对其不作全面的介绍，而着重从原理和植入体的使用范例来阐述其基本内涵。

7.2　植入体在口腔与颌面外科临床中的应用

术语"口腔外科"及"颌面外科"虽然在临床上有着明确的专业定义，但是人们却时常将其视为同义词并相互替用。就本章内容而言，我们对这两个术语不作严格的区分。事实上，本章所涉及的内容也包括相关的颅面外科及牙周外科。总的来讲，除本书第6章、第8章和第13章所涵盖的传统牙科外，本章涉及头、颈部结缔组织重建外科的各个方面，包括对骨、关节、肌肉、皮肤和面部其它软结缔组织疾病和缺陷的治疗以及对牙列缺失的置换。而显然不包括头部各个器官组织和神经系统(如脑、眼、耳等)。

虽然使用植入体进行重建手术的原因各有不同。但已确认出下列适应症：

(a) 牙科龋病、牙周病以及外伤引起失牙的置换；

(b) 应力紊乱或细菌导致牙周炎所引起骨萎缩吸收的置换；

(c) 因病变或不良习惯损害的颞颌关节的置换或重建；

(d) 因癌变引起的硬组织、软组织缺损；

(e) 面部骨组织损伤及骨折；

(f) 因先天或发育不良需手术矫正。

头部和颈部易于损伤而需要手术修复的各个部位见图7-1。

根据疾病及外伤状况，临床修复工作包括以下方面：缺失牙的直接置换、牙槽嵴的重建、牙周组织的重建、颞下颌关节外科、肿瘤切除的修复、骨折固定以及正颌外科。

7.2.1　缺失牙的直接置换

7.2.1.1　概述

多年来，缺失牙的置换已形成多种多样的方法。这其中，有关固定桥式部分活动义齿和全口活动义齿的常规牙科技术已广泛应用。如本书第13章作者Jones所述的这些技术是普遍适用于大多数病人的，然而这些传统方法也存在一些不足。首先，固定桥为获取桥

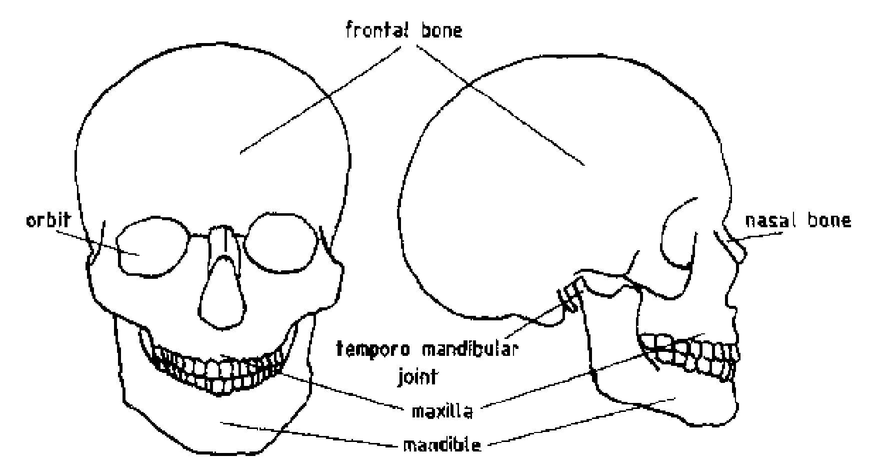


图 7-1 颌面部骨骼，其中指出了重建外科所涉及的主要部位

基而磨损邻牙；其次，配戴活动义齿使人感到不舒服，尤其当义齿在口腔中定位不当时，更易导致病人心理不适。因此，有为数不少的病人并不满意，人们期待能有取代方法出现。

明显地，在这种情况下使用的任何植入体的任务就是要重建缺失牙的机械功能和恢复外观，并尽可能恢复正常的咬合关系。功能和咬合关系的恢复本身并不算太难，但欲在不断变化的生理环境中长期(可能是病人此后一生中)维持其功能却是不易的；直到现在，5 年的固位率仍难以超过 50%。

通过了解正常牙及颌骨的咬合关系，将有助于我们明白使用植入体是如何重建以上功能的。首先看一下单颗失牙的置换，如单根前牙，其剖面图见图 7-2。牙的机械功能与牙体组成成分(主要是牙本质和牙釉质)的强度和硬度有关，也与支撑牙的骨床强度和牙周膜的弹性及其载荷传递性能相关连。其中，牙周膜的性能尤其重要。牙周膜由 45°定向倾斜排列在牙齿表面的胶原纤细束组成(见图7-3)，并附着在牙根(牙骨质)和牙槽骨表面

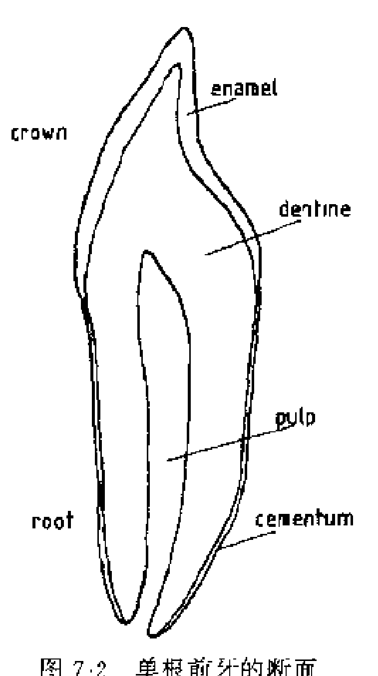


图 7-2 单根前牙的断面示意，牙冠、牙根已标出

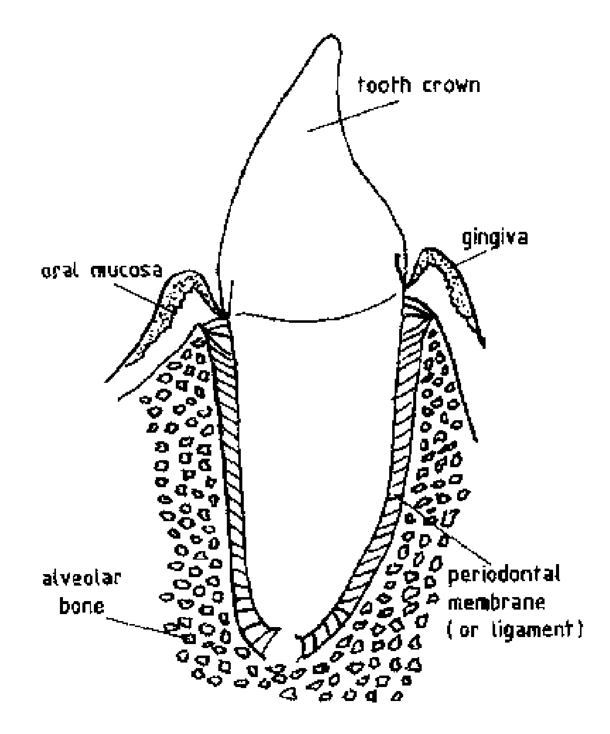


图 7-3 牙周膜及与牙和牙槽骨的关系

上。牙周膜也称牙周韧带，起着组织悬垂层的作用，能有效地将施加于牙上的压应力，转变为施加在邻近骨床上的拉应力。基于软组织的粘弹特性，这层悬膜能够实现并完成能量的吸收和转化，将施于牙上的压应力变为施加于牙槽骨上的、有利于维持骨结构再生的均匀应力状态。

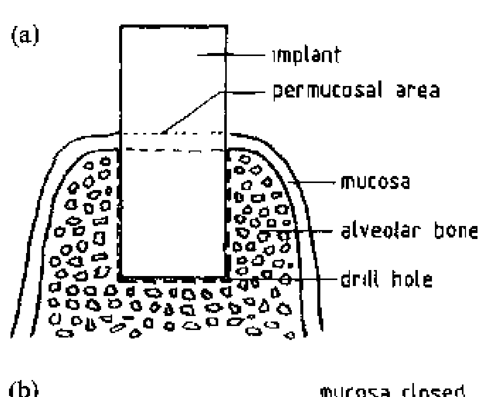
此外应指出，对于一个健康的人来讲，牙的排列是非常准确的。牙相互之间的关系即咬合状况与患者口腔的舒适程度紧密相关，并直接影响其正常功能。在对牙咬合面治疗填充修复过程中，填充物与牙釉质外形轮廓间常会存在表面差异，而仅仅几百微米的高度差就能为患者所感觉到。因此，仅仅通过修复达到恢复牙的机械功能而不达到与邻牙的相互配合是不够的，此外还应注重修复牙的外观，使其尽可能达到与邻牙协调的效果。

在此暂不谈论牙移植(自体移植)的可行性，这虽然在某些情形下是可能的，但却不大可行。对替换如图 7-3 中的单颗牙，在理论上可通过许多方法来完成。首先，精确加工复制缺失牙，并将其直接植入牙床内，使其与周围组织重新结合。但到目前为止，这是不可能实现的，因为我们不仅无法找到能复制牙的微结构、形态及性能的材料，也无法将这材料与牙周膜粘结在一起(在假若仍能保留牙周膜的前提下)。必须认识到，自然牙是同周膜和骨一道生长的，彼此形成一个完整的整体结构，而期望人工材料能自发地附着在成熟的牙周膜上是不切合实际的。

其次，经合理设计、构造出的植入体，可以具备适当的机械强度，且可通过在冠上配备适当的饰面(贴面)以满足美学和咬合关系的要求，并在根部能提供恰当的表面形态，使其能与组织形成最佳的附着。

所有成功应用的牙植入体都是基于后者进行设计的，仅在材质的选择、根部的设计、冠桩及上部结构的形态上有所变化，尤其体现在用于组织附着的材料选择及设计上的差别。

最为广泛应用、也是最成功的植入体常称之为骨内植入体，它是一种有圆柱状内核的植入体，用于失牙后牙周袋的立即植入或直接种在骨内钻孔的窝内，这类植入体先作介绍，然后再依照各自的重要性介绍其它植入体。



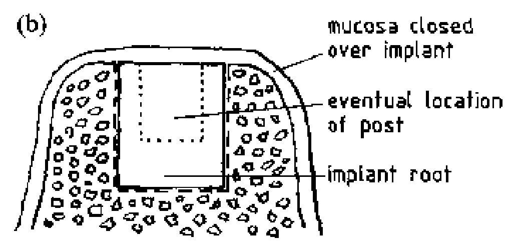


图 7-4 一段式圆柱状骨内植入体(a)，二段式圆柱状骨内植入体(b)

7.2.1.2 圆柱状骨内固定植入体

根据其结构和使用方法，圆柱状骨内植入体可分为两大类：一类是一段式种植的植入体。种植窝一般是在骨上钻孔而得(既可选择单颗牙缺失位置，也可在多颗牙缺失或无牙情况下选择位置)，并将切开暴露骨床的牙龈组织沿植入体颈部仔细缝合密封(见图 7-4a)；在根部愈合过程中用一夹板固定植入体，经过适当的时间，即可将冠、固定桥或义齿连接到暴露在口腔中的植入体上部结构上。

两段式种植的植入体也是将其放置在种植窝内，不同的是植入体完全置入骨内，封闭在粘

膜下(见图 7-4b),使其在与骨的愈合过程中完全不受外界影响;愈合过程一般在下颌骨为 16～18 周,上颌骨为 20～24 周,待骨与植入体结合后,切开粘膜,将冠及义齿上部结构与植入体直接连接。

• p. 265 •

这两类植入方法的差异与骨组织对植入体的反应相关,这一点我们将在后面进一步介绍。

一段式植入体

现举例介绍一段式圆柱状骨内植入体,这其中以 Schulte 和 Heimke(1976)阐述的 Tübingen 型号最为常见。这是一种高纯的氧化铝微晶陶瓷植入体(见图 7-5),植入体由直径逐渐变小的圆柱状台阶构成,圆柱体表面有许多环形的微凹环和纵向的沟槽,以增进植入体与新生骨的结合,植入体颈部有环形沟以保证牙龈组织的长入。植入体常用来置换上下颌个别牙,且根据缺失牙的位置,植入体有不同的设计形态。虽然在一般情况下,并不推荐将这类植入体用于全口失牙状况的修复,但仍有临床研究报道了这方面的应用。其中,Schulte 报道了很好的临床结果(Schutle, 1984; d'Hoedt and Lukas, 1981; Lukas 等,1983),其术后 7 年的成功率超过 90%;但其它的一些报道却不令人满意,成功率不到 75%,同时还发现陶瓷植入体的机械失效现象。

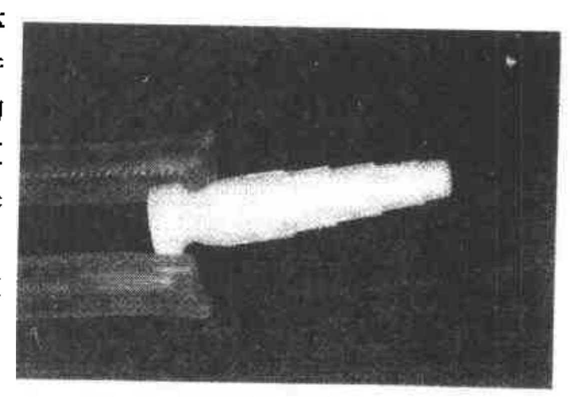


图 7-5　Tübingen 型一段式植入体

如后将述,选用氧化铝是基于这种材料的生物惰性,这同时也是其它植入体系采用的特性。更为先进的方法是用单晶氧化铝代替多晶氧化铝植入体。根据材料的生物性能的前期研究结果(Kawahara,1983;Mckinney 等 1984),已设计、开发出有颈部及冠的一段式螺纹状单晶陶瓷植入体,并专门推荐用于拔牙后即刻植入牙窝。目前,其临床效果还不清楚。

大多数的圆柱状植入体系选用市售的金属钛或钛合金如 Ti-6Al-4V 制成,其中有些钛制品具有光滑的外表;而有些外表则为多孔,后者的典型例子为 ITI 中空圆柱状植入体,据报道其术后 6 年成功率为 95%(Albrektsson 等,1986)。

• p. 266 •

二段式植入体

Branemark 体系是二段式植入体的典型例子;这类植入体为螺纹状,材料选用商品纯钛。首次由 Branemark 于 1977 年提出(Branemark 等,1977),1981 年报道了术后 15 年的临床结果(Adell 等,1981);其后 Albrektsson 等(1988)和 Jemt 等(1989)发表了相关的临床结果。很显然,这套植入体体系的建立及其所依据的原理,从根本上更新了牙科学界对植入体的认识,并取得了比预期更好的成功率。对其方法和原理的讨论将强调这些特点。

尤为重要的是强调临床病例的选择。多年以来,植入体是作为最后一种修复手段使用

的，因而使用植入体的临床条件常常难以保证获得最佳的效果。为此，Branemark 提出了患者适用植入体的一系列条件，这些条件包括全身与口腔健康条件、解剖禁忌及精神状况等。

被称之为固定物的植入体是在局麻下放入的。常见用于无牙患者(如失去全部牙齿)，由牙科医生根据患者的局部解剖特征及其它因素，具体决定植入体数量及其植入的位置和方向。最常见的是，上、下颌各选用 6 颗植入体。切开、翻瓣粘膜骨膜，暴露牙槽骨，在骨床上低速钻孔，并同时用水冲洗冷却以减轻对骨的损坏，经进一步攻丝后，将植入体放入孔窝内；植入体本身具有一定的自攻性能，在其顶端有纵、横向的沟槽以利于骨的长入；植入体应小心旋入以减少扭矩，最后用棘轮扳手固定植入体；戴上覆盖螺钉后，再缝合软组织瓣，术后处理减轻水肿及出血；在下颌骨约 4 个月，上颌骨约 6 个月内避免种植部位承力；待植入体稳定后，重新暴露植入体，去掉覆盖螺钉，连接适宜的基台，并沿基台缝合粘膜，几星期后即可通过基台连接作上部修复。

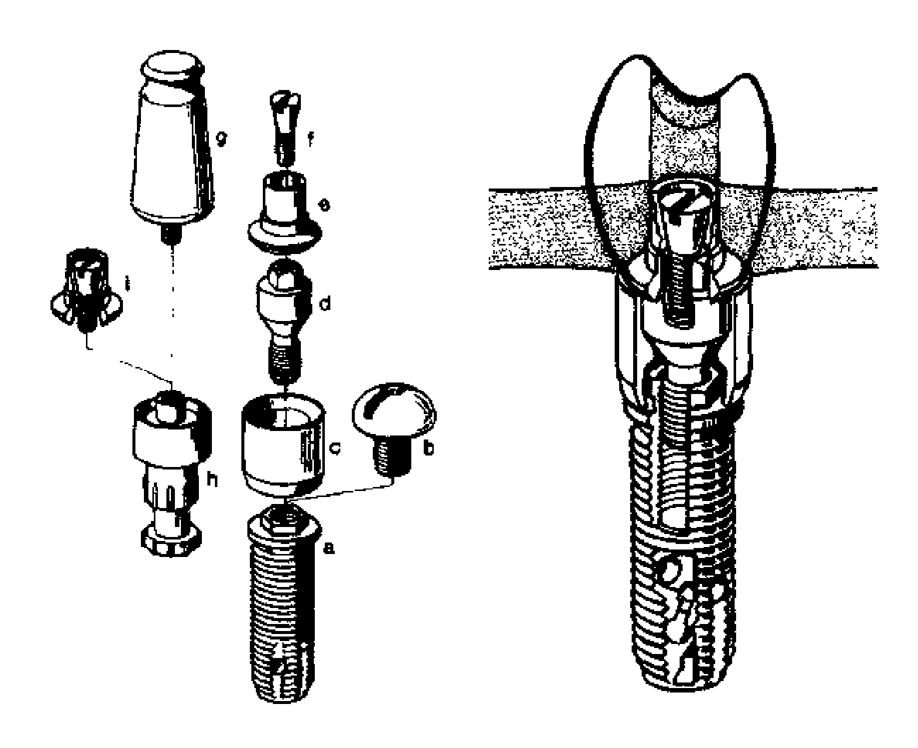


图 7-6 Branemark 植入体系

Branemark 小组的临床结果表明，10 年后下颌成功率高于 90%，上颌成功率高于 80%，在观察期内未发现明显的骨吸收(损失)。这类植入体的成功归结于：病例的严格选择、良好的植入体性能、两期操作程序、精细的骨床钻孔及骨与植入体之间所获得的骨性结合。

其它植入体体系也具有以上相同的特性，如设计用于单个牙和多牙种植修复的 Core-Vent 体系，也同样采用二段式种植程序，外表为多孔的钛合金表面(Nisnick，1985)。而 Intoss Anchor 体系则为纯钛或羟基磷灰石涂层表面(Sethi，1988)。

• p. 267 •

IMZ 植入体是一个广泛应用的植入体体系，为圆柱形设计，适合于单颗牙和多颗牙缺失的种植修复，具有不同的特征，具体体现在：植入体为多层结构，其中存在一高分子材

料层以提供一定的缓冲作用；用 IMZ 已报道取得相当好的临床效果（Kirsch 和 Ackermann，1983）。

7.2.1.3 叶片状带孔植入体

以上所述的圆柱状植入体已成为当前最成功的牙齿植入体，现简单介绍一下其它有一定影响的植入体体系。很多年来，可获得的植入体不是圆柱状，而倾向于采用叶片状形态，将其成形为叶片，让骨贯穿其上的孔隙来获得植入体的固位（见图 7-7）。这类植入体称之为叶片状带孔植入体，其使用现在已较少了，但仍有些牙科医生使用这类植入体。一般来讲，叶片状植入体存在许多不足，尤其在稳定性和长期的固位方面（Smithloff 和 Fritz，1982）；很明显，这是因为其应用的口腔条件许多均不能满足 Branemark 体系的要求。

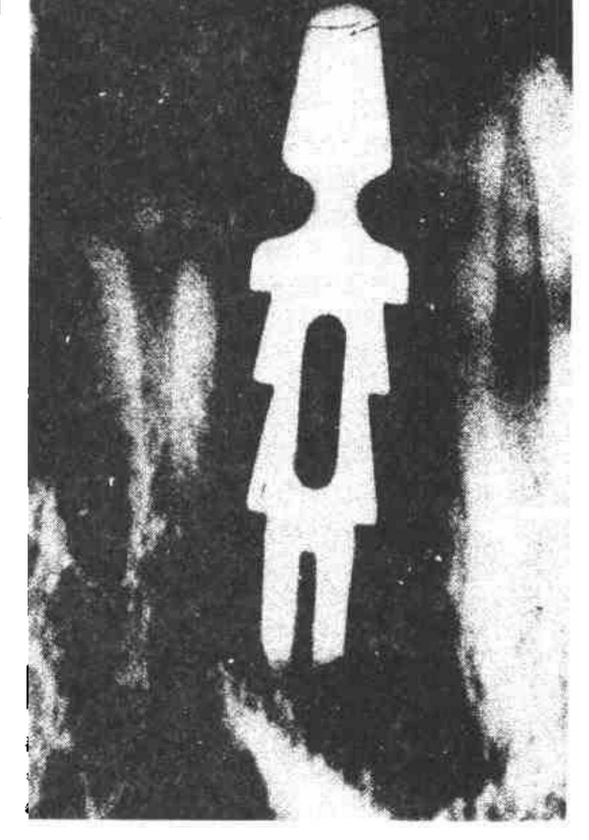


图 7-7 叶片状带孔植入体

7.2.1.4 穿骨植入体

• p. 268 •

鉴于叶片状植入体十几年不佳的临床效果，Small（1975）引入了一种新方法，采用将植入体穿透到下颌骨底部，固定在骨床上，这类植入体称为下颌骨固定针。这种植入体明显只适用于下颌骨，且在使用时，要求特定的解剖特征，如需具备适当的骨厚度。其使用程序明显较圆柱状复杂，且更易因感染及不良组织反应导致失败，但其临床结果却表明：可获得 90%的成功率和长达 10 年的有效使用（Kent 等，1984；Small 和 Misiek，1986）。

7.2.1.5 骨膜下植入体

将冠暴露在口腔粘膜上，同位支架种植在骨膜下这一构想是 50 年前由 Dahl（1943）首次提出的，这类植入体专门用于无牙患者，这些患者由于牙槽嵴萎缩，配戴常规的义齿无法在粘膜上获得固位，因而常引起义齿松动，导致患者不适。此类植入体是一种铸造的框架物，固定在骨膜下的骨表面上，而将冠（一般数目为 4 个）穿透出粘膜。根据临床个别病例颌骨印模的情况，具体铸造植入体的框架形态；义齿直接连在冠上，并可即刻承力。很显然，骨膜下植入体不能实现如骨内钻孔植入的圆柱状植入体所获得的骨结合，因而一般来讲，其稳定性和成功率较差；临床结果波动较大，如 Bodine 和 Yanase 报道 10 年成功率为 66%，有些骨膜下植入体可达到固位 30 年的效果（Albrektsson 等，1981），但是其它文献报道结果却较差（例如 Mercier 等，1981）。

7.2.1.6 成功的评价标准

在以上介绍中，我们多次谈到了成功率，但对其定义却带一定的随意性，因而建立一套合理的准则，使之能用于判断植入体的使用效果是非常重要的。第一次有意义的尝试出现在1979年国立卫生研究院(NIH)牙科植入物协调会议报告中(Schnitman或Shulman，1979)，提出的准则如下：

· p.269 ·

(a)各方向的移动性低于1mm；

(b)骨损失不超过植入体纵向高度的1/3；

(c)允许存在可治愈的牙龈炎症，无感染症状，不损害邻牙，无局部麻木，不损害下颌骨神经管、上颌窦和鼻底。

(d)5年内功能正常行使为75%的病例。

1986年Albrektsson等人将准则修订为：

(a)临床检测独立固位的植入体无松动；

(b)放射检查植入体周围无骨损失；

(c)植入一年后，纵向骨损失每年不超过0.2mm；

(d)无经常性或反复性疼痛、感染和感觉缺乏等症兆和症状，不损害下颌骨神经管；

(e)5年内功能正常行使为85%的病例，10年内功能正常行使为80%的病例。

Branemark体系被广泛认可能达到以上条款，虽然许多其它体系未能达到Branemark体系的临床效果，但仍有一些商品化的植入体体系具备达到与之相似功能的能力。

7.2.2 修复前牙槽突外科

前面已经谈到有些患者配戴义齿的困难，这常常与拔牙后上、下颌骨的萎缩吸收有关。骨吸收快慢与个体差异及时间长短有关；Tallgren(1972)指出：第一年骨损失最大，但其吸收可持续进行达25年之久；上颌骨骨吸收是下颌骨的4倍以上；此外女性的骨吸收较男性更明显，造成骨吸收的原因还难于确定，但似乎与生物和力学这两个因素的共同作用相关。

牙齿缺失及所引起牙槽骨的萎缩，导致上下颌关系的改变，同时也改变了肌肉的功能关系。并使口腔粘膜及面部形貌发生改变(Atwood，1963；Watt and McGregor，1976)，义齿也伴随着颌骨的不断萎缩和牙弓关系的改变而变的松动和不稳定(图7-8)。

· p.270 ·

对于颌骨严重萎缩及难以配戴义齿的患者需要做修复前外科手术。通过手术改变颌骨形态使其能配戴义齿，目前有多种手术方法在临床中使用。前庭沟成形术是一种通过加深牙槽突周围移行沟深度来增加牙槽突相对高度的方法，这种方法无需使用任何植入材料。此外，牙槽突高度也可通过在牙槽突顶部添加材料来实现，这种手术方法叫做牙槽突增高术(Cawood和Howell，1989)，此种方法一般适应于下颌骨前端纵向高度低于15mm的病例。

多年来，牙槽突增高是通过骨移植来实现，自体肋骨移植到下颌骨的上部是骨移植增高牙槽突的常见方法，而髂骨也是较好的骨移植部位；此外，也可采用肋骨移植增加下颌

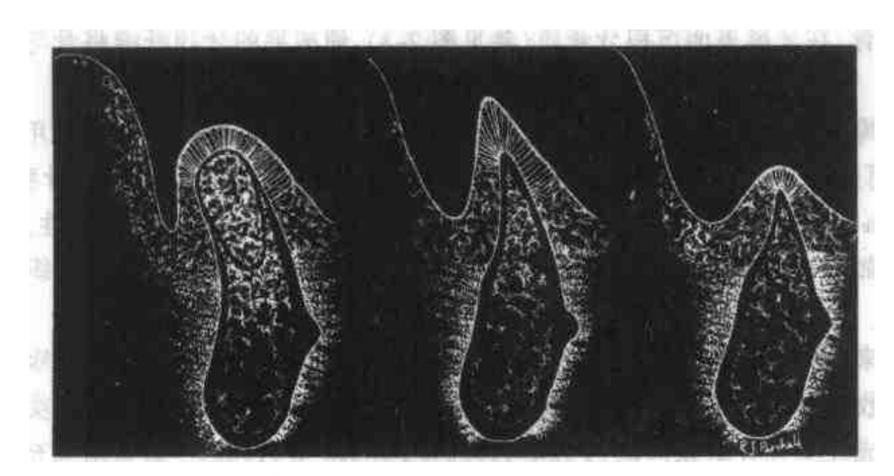


图 7-8　牙槽突的吸收和义齿稳定性下降。左侧给出拔牙后的牙槽突形态，其高度和宽度均随时间而减少

骨的下部高度。自体骨移植增高术具有明显的早期增高效果，但却存在两大弊端：一是易导致移骨部位病变，如肋骨移植易引发气胸；其二是重建的牙槽骨存在如其自身一样的萎缩吸收，典型情况下，术后 4～5 年移植骨就完全吸收，使牙槽骨重新回复到术前一样的高度(Baker 等，1979)。

另一可供选择的方法是用不吸收的植入材料来增加颌骨的高度。在过去的二十多年里，有多种材料被用来实施牙槽突增高术。现在，最常用的材料为各种羟基磷灰石商品。有多种文献资料详细报道其手术方法(Kent 等，1983；Rothstein 等，1984)。一般常是将颗粒型材料塞入经手术预备的粘骨膜隧道中，羟基磷灰石颗粒一般放置在牙槽突嵴顶，也可根据需要放置在牙槽突腭(内)侧；6 个星期后颗粒固化，就可配戴义齿。采用这个技术，可同时增加牙槽突高度及宽度，达到改善牙槽突轮廓的效果，如 Cawood 和 Howell 所述，患者完全能够承受整个手术，并可在小诊所局麻下进行。当患者 6 星期后配戴义齿时，不会产生病变和不舒适感。临床结果表明随后配戴的义齿的舒适性、稳定性和牢固性得到显著的改善，并能保持几年的效果。即便如此，依据口腔解剖特性，选择临床手术病例仍是绝对必要的。近期 Cawood 和 Howell(1988)对无牙颌进行了分类，阐述了牙槽突增高和颌骨形态的相互关系。

7.2.3　牙周外科

• p. 277 •

发炎并最终导致牙支持组织破坏的牙周病是一种常见病，对牙周病的控制和治疗可以通过预防措施来达到；在其初期阶段，一般不必施行重建手术，但如不及时加以治疗，牙周病变将会引起根周骨吸收，最终导致牙松动乃至脱落。当骨吸收较轻微时，可通过简便的软组织手术及保持良好的口腔卫生来治疗。但治疗一种定位更深、较大的牙周损害却是不容易的(Ellegaard，1976)。其治疗目标具有三重性，一是根除病灶，二是恢复适当的牙周骨支持，三是重塑组织解剖特征以促进口腔卫生。已提出多种方法以期达到以上效果。许多现行的方法都不用植入材料重建颌骨，这是因为对于这样小的有限病灶，只需简单地除掉炎症组织，通过对剩余骨组织的刺激生长就可充填骨缺损。成功的治疗应该包括：完全去除菌斑、牙结石和感染及坏死组织，能产生健康的血凝块并促进组织再生，在牙槽骨缺

关临床使用已经受到人们的质疑。但对这一至关重要的关节部位，仍然期望有性能更好的修复材料出现。

7.2.5 肿瘤切除后的重建

手术治疗头、颈部肿瘤涉及部分或全部切除下颌骨，以及相关区域的淋巴结和周围软组织。这些软、硬组织起着承受咀嚼压力和保护重要器官的有效体系。附着在下颌骨的肌肉组织以一种平衡协调的方式发挥着咀嚼、面部表情以及说话的功能。当下颌骨结构的连续性被破坏，如肿瘤切除，将引起面部下方整体平衡的改变，并导致其失去功能，破坏面部形貌。因而，重建下颌骨就比其它肿瘤切除部位的修复更有意义。然而遗憾的是，作为植人外科最富挑战性的领域，却一直未能取得有效的修复效果。

无疑置换下颌骨的最佳方法是采用自体骨移植，但总的来讲，自体骨移植并不当作首选的方案，这是因为植入部位难以提供足够的软组织来包埋移植骨；且多数病例由于受术前放射治疗的影响，软组织血运已受到严重损害；此外，采用自体移植骨难以构造出下颌骨的形态。在这些方面，植入材料的使用受到相似的限制。

• p. 273 •

用简单形态的金属支架来构造面部的下方形态已作过多种尝试(Conroy 等，1982)。其中有报道(Leake，1982)用金属或塑料做成的网板来支撑移植骨；目前还不清楚使用人工材料的重要性。但最近成功将骨和肌肉活体移植到颌骨，实现有效重建缺损部位的组织移植表明，未来仅采用简单形态的金属和塑料是不恰当的。

7.2.6 面部创伤与颌面骨折固定装置

几十年来，面部下方骨折的治疗一直采用牙间架线缝法固定，是用金属丝将上下颌牙齿结扎在一起，这样固定以保证骨折的治愈。然而这种方法存在明显的缺点，这包括影响咀嚼、妨碍发音。因此骨折固定器械被用来通过手术保持骨折治愈过程中的固位，骨折固定器械本身与整形外科中的接骨板相似，只不过更小，常称为小型接骨板，现有多种型号的下颌骨骨折接骨板可使用，它们分别由钛及不锈钢制成，具有较好的临床效果。涉及使用整形接骨板存在的问题是：当骨折治愈后接骨板是否应取出。目前的答案还不很明确，这也与保留接骨板是否会产生不良后果有关。但研制可吸收的接骨板正引起极大的关注，因为它不存在手术取出夹板的问题。

7.2.7 颅面畸形治疗，正颌外科

颅面部先天畸形或发育不良，可导致功能性障碍和影响面容，常见畸形可通过如Tessier(1971)所述的骨矫形手术进行，它通过手术截骨，适当移动骨块来完成。对一些正颌手术病例，截骨后重新就位的骨块的固定可通过采用如上所讲小型接骨板来实现，而对畸形部位骨量不足的病例，常通过增加骨移植来解决；但在某些情况下，包括如腭裂，可考虑采用合成材料如羟基磷灰石来进行修复。当然植入材料的使用还很少，且其长期效果还有待证实；但在口腔颌面植入外科范畴内，此类面部的植入成形已被认为是非常重要的一个方面(El Deeb 等，1990)。

· p. 274 ·

7.3 骨对生物材料的响应

在前面介绍的各种临床应用中，植入体与各种组织相接触，因而这些组织产生的响应必须要适合植入器械的功能需要。对于植入体种植在骨组织的应用，要求骨产生的响应必须保证植入体行使具有最优的负荷传递和长期力学稳定的功能。虽然不一定全部要求，但在多数情形下，植入体需要能在骨内紧密固位或粘结，使植入体-骨系统成为一个完整的功能性整体，而不产生两者之间的相对运动。

在过去的十多年里，有关骨对植入材料的响应已经有很多论述。相关的反应介质有多种，对涉及的变化过程也有不同的认识。鉴于在本书第 1 章有关软组织宿主反应的讨论中，将其看成是涉及炎性和恢复期的创伤愈合的过程的变型，因而考查骨组织对植入体的响应是如何与这些相似的变化过程相联系这一方法是恰当的。当然，受应力场的影响和运动状态的限制，骨的情形是有别于在第 1 章中对软组织模型所作的一般性描述；同时，对于骨，治愈后的重建需要考虑长期的效果。

7.3.1 一般要点

回顾第 1 章，外科手术将形成血凝块，并立刻发生炎症反应。随着炎症逐渐消失，成纤维细胞产生胶原蛋白，并在植入体周围形成纤维包囊。这一过程不论植入体怎样的精确就位，也不论邻近是什么样的组织均会发生，形成纤维包囊是植入材料在组织中的自然反应。如果希望获得其它的反应，就必须采取措施避免形成纤维包囊，我们在做骨植入的情形下就必须考虑到这一点。

假定在骨上钻一小孔，将在小孔内形成血凝块，随着血凝块的逐渐吸收，代之形成新的组织(图 7-9)。如果形成的骨缺陷很小，受骨再生细胞(成骨细胞)的影响，恢复过程中将完全再生出新骨组织。事实上，这种骨再生过程是很有效的，新骨既可通过骨诱导由宿主骨增殖再生，也可在合适细胞和刺激因子的存在下，通过成骨过程从血凝块再组中的细胞核生长出新骨。

· p. 275 ·

如采取骨移植，骨组织再生也可在较大骨缺陷范围内进行，这是利用皮质骨或松质骨中具有成骨活性的细胞来实现的。随着新骨的生长，它将完全包裹移植骨，并最终形成一

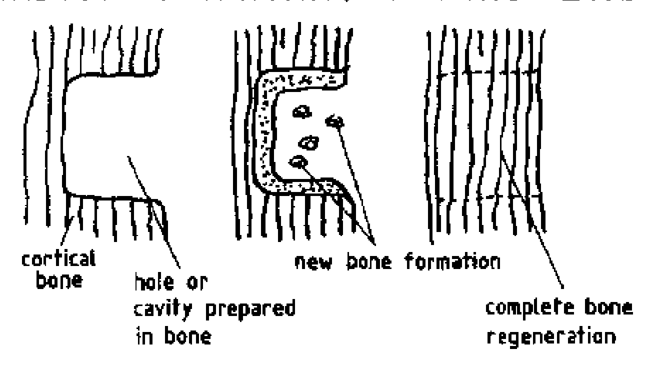


图 7-9 骨中轻微缺损的愈合过程

个完整的重建整体。如前所述，骨移植是修复骨缺损的有效方法，但必须牢记，这种新形成的骨易于出现骨吸收，其吸收既可是力学因素诱发的，也可是微生物因素所诱发的；后者将导致炎性过程中的骨吸收。

骨对种植其内的材料的响应，将有两种修复过程发生，并相互竞争。一种如普通机制，组织在材料周围将形成纤维包囊；另一种可能是，如同骨移植一样，材料在界面及邻近区域将允许或刺激新骨形成。因此，如图 7-10 所示，对于整块致密材料植入骨缺损部位（如骨内植入体的根部或关节修复体髓端）的情形，植入体与周围骨组织的缝隙要么为新生骨完全充填，要么为新生骨和纤维组织包裹的混合物所充填。相应地，就颗粒材料而言，要么是形成骨组织对颗粒的完全包裹（如同移植松质骨颗粒），要么形成纤维对颗粒的包裹和存在一定量的新生骨（见图 7-11）。

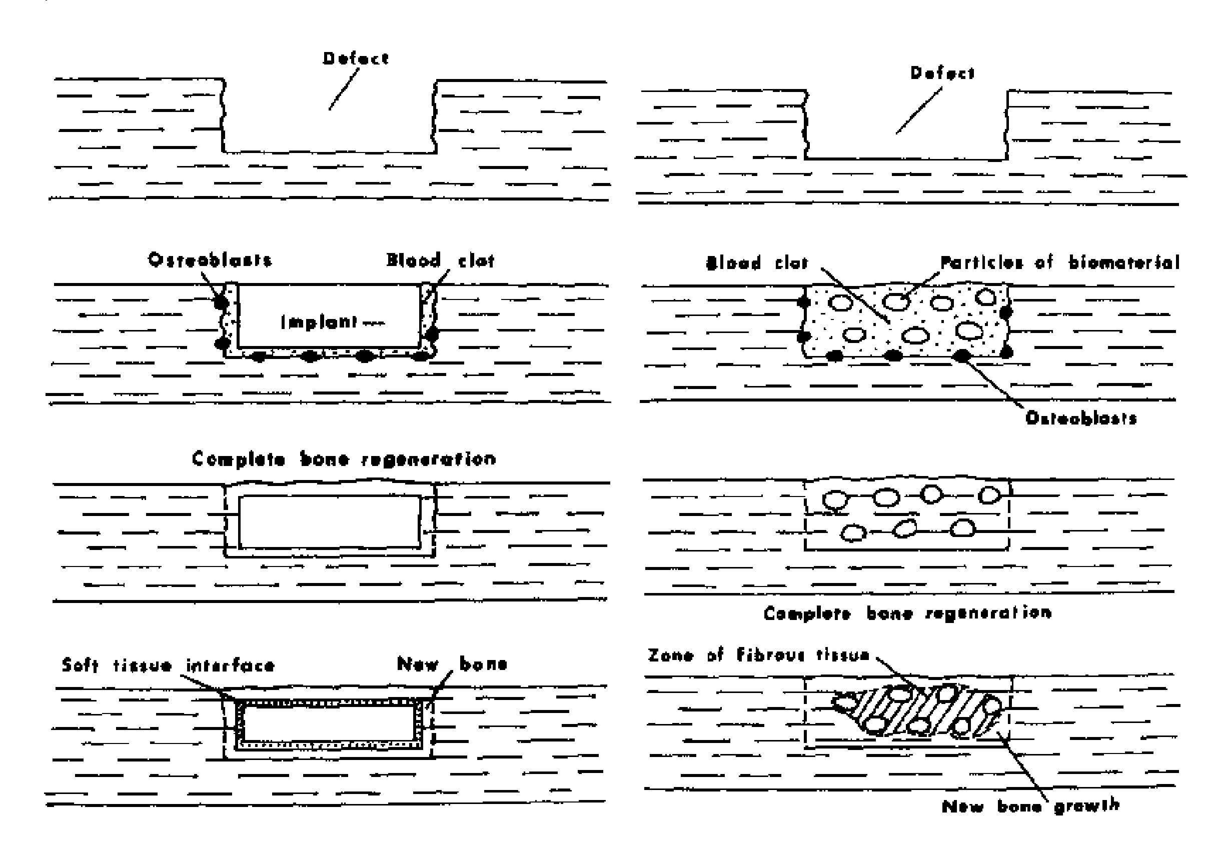


图 7-10　骨中致密植入体周围的愈合过程　　　图 7-11　骨缺损填充颗粒周围的愈合过程

具体出现何种情况的充填，对于植入器械的功能发挥和长期固位是非常重要的，因为界面特征决定了植入体的稳定与否。

• p.276 •

就牙植入体而言（见图 7-12），由于认识到自然牙具有牙周韧带，并且能发挥良好的力学功能，因而有人会要求对植入体的理想响应应该是能产生假性牙周韧带。然而，这仅是一个理想的方案，却不大可能实现。因为韧带的结构和功能是取决于胶原纤维的特定取向和与牙和骨的结合，我们目前还不清楚如何在植入体上才能取得这种性能；另外，纤维包囊既不能在植入体表面产生纤维附着更不用说获得平行于植入体表面的取向，因而是不具备自然的韧带功能的，它只会带来植入体的松动。因此，任何骨内牙植入体要求根除

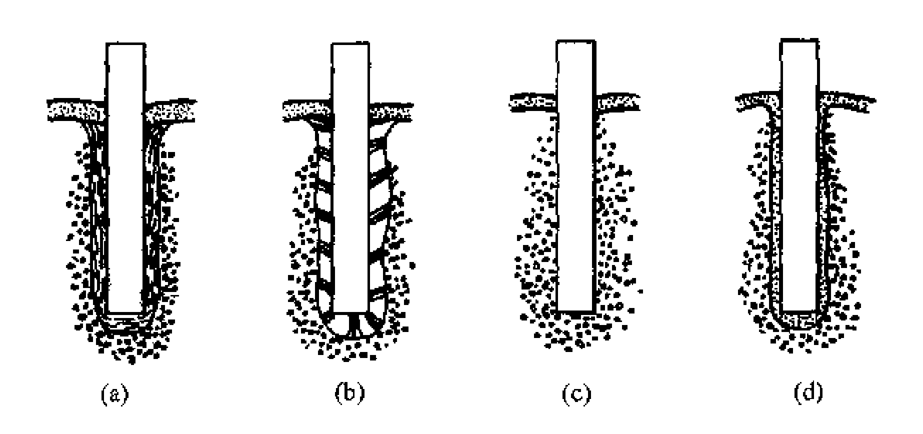


图 7-12　种植牙可能引起的组织反应。(a)上皮密合与纤维包囊；(b)假性牙周膜的形成；(c)骨-种植体直接结合；(d)上皮迁移

纤维包囊的形成，实现完全的骨再生，这当然是在假设能控制上皮，实现无上皮组织沿植入体向下长入的前提下才能达到。

由于产生纤维组织是组织的自然响应，因而成功种植的关键是：尽量减少纤维组织的产生，而增加更多的骨形成。保证 Branemark 体系成功应用的特征证明：存在一定的规律控制以上行为，这种规律依据——纤维组织的产生是各种不同程度炎性反应的结果，机械应力对纤维化过程起着重要的影响。因此：

• p. 277 •

(a)手术应尽可能减轻对骨组织的损伤，尤其是钻孔时的热损伤会导致骨蛋白变性、组织坏死和纤维性修复(Eriksson 和 Albrektsson，1984)；

(b)材料的腐蚀或降解会诱发慢性炎症，这将在恢复过程中刺激引起纤维化和(或)进一步导致骨组织破坏及被软组织替换；

(c)愈合过程中界面受力或因设计因素所致的内在不稳定性将有助于软组织而不是骨组织的形成；

(d)植入体与周边骨的紧密配合有助于骨组织完全充填缝隙；

(e)愈合后骨与植入体体系中所产生的应力场对植入体的长期重建性能和固位起着重要作用。

对这些细节的重视如通过抑制炎症和纤维化过程可能有助于骨组织形成。因此，这是一种非积极的措施。

由此发展而得的另一种可能性是，主动促进新骨的形成而不是以牺牲纤维化为前提等待新骨形成。以上两种可行性方案是植入材料选择和牙植入体设计的基础。

关于骨与组织的界面及其产生结合的本质还存在着很多的争论。一段时间以来就认为，为使界面稳定和具有足够的力学稳定性(mechanical robust)，必须在界面处实现某种程度的键合。假若在界面处确能形成骨，从理论上讲，不管在界面处能否实现真正的结合，骨与材料之间也能建立起非常紧密的联系的。有人认为在一些情形下，有可能产生键合，并将骨融合(osseointegration)这一术语用来描述这种键合状况。但如后所述，这种键合并不是必要的，故骨融合这个概念值得推敲。

7.3.2 非活性的骨-植入体界面

骨与植入体实现直接的接触而无需增加促进骨形成成分的可能性，最易实现的是一些耐腐蚀金属和惰性氧化物陶瓷的植入体。

由于钛在组织中特别耐腐蚀（Williams，1981b），且引起的组织响应常为最小，Branemark 小组研究了骨对钛的响应以期获得直接的骨沉积（Albrektsson，1984）。大量的实验数据表明：在适当的条件下，具有良好的骨-钛沉积状态能够获得，并有较好的稳定性。如 Johanson 和 Albrektsson（1987）研究了骨对放置在兔骨内螺纹状钛植入体的响应，其结果表明：在光学显微镜分辨率下，界面存在的骨量在植入后一年内，随时间而增加，最终界面约 85%的区域能被骨覆盖；同时旋出力矩随时间而增加，对齿科植入体在使用期间和回收后的临床评价研究表明：骨在人体中与金属的接触同样能达到相当高的程度（Johansson，1991）。在对骨融合这一概念的早期讨论中，钛被认为是一种能促进与骨结合的特殊材料（Albrektsson，1984），它的表面氧化层有助于吸附糖蛋白，并使其在表层上矿化。虽然没有证据表明以上现象发生，但同时也无相应的证据表明它不发生。但是，骨对钛的良好响应以及所取得良好的功能性效果却并不需要解释其结合。将螺纹状钛器械小心植入骨内，新骨将形成并覆盖大部分界面区域而不存在软组织层，钛材料的内在惰性及无刺激性是获得以上反应的基础。

• p. 278 •

钛合金的情形应予注意。一些研究表明，合金 Ti-6Al-4V 的生物相容性等同于市售纯钛金属（例如 Therin 等，1991），而 Branemark 研究小组则坚持认为骨对合金的响应较纯钛金属差（Johansson 等 1989），但这个结论并未被其它研究人员证实（Katsikeris 等，1987）。

鉴于合金和纯钛之间可能存在的差异，并将这种差异归结于铝或钒的存在，一些研究小组为此研制出可供替换的钛基合金，其中包括 Ti-5Al-2.5Fe 和 Ti-6Al-7Nb，这些合金有何价值尚待进一步研究。

大多数研究认为钛在金属中最耐腐蚀，但其它一些材料也具有较好的耐腐蚀性能。钴铬钼合金已在矫形外科、牙外科临床应用多年了（Williams 和 Roaf，1973），虽然其耐腐蚀性较钛差，在组织培养中也发现诱发细胞损害和产生细胞毒性（Rae，1979；Bearden 和 Cooke，1980；Evans 和 Thomas，1986），但也有大量的证据表明这类合金能引起与钛相似的骨响应。Linder（1989）及其它研究人员证实了这一点，并且还显示其界面存在着与钛界面上数量相近的骨，只不过钛具有更高的界面断裂强度。

目前还没有其它的金属被用作骨内固定牙植入体，但是，其它一些金属或合金，如铌、钽和锆，也具有较好的耐腐蚀性，试验结果表明：骨对这些材料的响应也具有与钛相同的模式。

除了以上耐腐蚀金属材料，特定的惰性陶瓷同样可表现为最轻的炎性反应、最小的软组织形成趋向和达到最大程度的骨-材料接触。其中最让人感兴趣的是氧化铝陶瓷（Heimke，1990）。从机械性能上看，重要在于氧化铝既可为细粒度、致密纯陶瓷材料，其显微硬度不低于 23000MPa，挠曲强度大于 400MPa；也可为单晶氧化铝。由于受机械性能的限制，氧化铝并未能如钛一样得到广泛应用，然而收集到的资料表明：在愈合期，骨对氧化

铝的响应与钛非常相似。

7.3.3 多孔表面

将表面为多孔的材料放在骨内，骨就将长入表面并通过机械镶嵌而产生结合这一现象 20 多年前就为人们所认识。并且在初期就已知道：无论多孔材质是金属(Galante 等，1971)、陶瓷(Hulbert 等，1972)或复合材料(Spector 等，1975)都能取得以上相同的效果；多孔结构的几何特征是决定骨能否长入的主要因素。如果所选材料无明显的降解及细胞毒性，那么当其最小连通孔隙大于 100μm 时将有骨长入；在 50～100μm 之间将长入骨样组织，但它只能部分矿化，而不能在结构上成骨；而在更小范围内的孔隙，就只有软组织形成(Pilliar，1987，1990)。

• p.279 •

通过以上途径达到的稳定性结合，并不要求骨长入材料整体是多孔的结构。这一方面是由于上述附着结合的强度源自长入孔隙的第一层骨小梁的强度；另一方面是考虑到多孔结构对材料整体强度的削弱效应，因而在不影响材料功能正常发挥的前提下，材料表面多孔结构的厚度为 200～500μm 即足够了。基于以上两方面的考虑，选择 50～300μm 的孔隙，在 12 个星期内就可达到界面的最大剪切强度。

实际上，制备多孔构造的方法似乎虽不会影响骨的长入，但却是重要的。高温烧结的金属粉、丝和纤维已被用来制备具有规则三维连通结构的多孔表面涂层，其孔隙率高达 50%。近来，等离子喷涂更引起广泛关注。这两种技术都能产生 50～100μm 厚的涂层，但等离子喷涂不易控制，且不能获得规则连通孔隙。不过，无论采用哪一种技术制备，都应注意多孔层的机械完整性，因为颗粒间或多孔层与基体界面上存在的各种形式的缺陷都将损伤植入体(Kohn 和 Ducheyne，1990)。同样，应关注由于表面积增大和裂纹腐蚀所引起的多孔表面腐蚀率的提高。

现在，许多牙植入体系均采用多孔表面，且等离子喷涂钛明显受到欢迎，而多孔聚合物涂层由于受机械性能较弱的限制，很少受人关注。

7.3.4 生物活性骨结合

使用能促进新骨在界面形成，而不是仅简单用材料让新骨形成的一些材料或材料与其它因子的复合正受到极大关注，所用材料可分为三类，包括生物活性玻璃陶瓷、磷酸钙陶瓷和其它的骨促进因子。

7.3.4.1 玻璃及玻璃陶瓷

能促进骨生长的玻璃和玻璃陶瓷这一概念由 Hench 在大约 20 年前引入(Hench 和 Paschall，1973；Hench 和 Wilson，1984)。Hench 设计了一系列称为 Bioglass 的玻璃产品，成分是 Na_2O-CaO-P_2O_5-SiO_2。这种玻璃的特定成分能与骨反应，并通过复杂的机制实现结合，当其暴露在体液中，表面开始溶解，析出 CaO/P_2O_5，留下富积硅胶表层；胶原、非胶原蛋白以及糖蛋白将结合在硅胶层上，然后沉积出羟基磷灰石晶体，产生出力学极佳的结合。而形成的富积硅胶层又能有效钝化材料表面，阻止了溶解过程的进一步发生。

其它研究小组后来又发展出其它成分配比的材料，似乎在较广的组成范围内均可取

得与上述相似的结合效果(Blumenthal 等,1988),只不过其机理不一定如上所述那么简单。

这些玻璃材料的致命弱点是缺乏足够的强度和一定的断裂韧性,由于这个原因,玻璃及玻璃陶瓷未能获得广泛的临床应用,然而它们能够通过火焰喷涂技术用作其它基体的涂层材料,目前其有效性正在研究中。

· p. 280 ·

7.3.4.2 磷酸钙陶瓷

具有多种结构的磷酸钙陶瓷由于骨对其产生的良好响应,是很有发展潜力的骨替换材料,它们也是骨界面修复体的表层材料。对其所产生的骨响应是否能足以称之为生物活性还存有争论,此处就介绍一些研究的情况。这类材料中,Ca/P 比为 1.5~1.67 的磷酸钙陶瓷最为吸引人,也最为有用,其中 Ca/P 比为 1.5 的磷酸三钙和 Ca/P 比为 1.67 羟基磷灰石已受到广泛的研究。

羟基磷灰石(简称 HA),其化学成分为 $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$,是构成骨和牙的主要矿物质,因而被关注用于骨的替换。事实上,骨所含的 HA 并非是化学计量比的,还含有其它物质,如碳酸盐和氟化物可分别取代其中的钙和羟基(Katz,1990)。虽然成分的细微差别和不同的热处理均将会导致晶体结构的变化,但人们仍可制备出很纯、很均匀的羟基磷灰石。Jarcho(1981)进行的骨对羟基磷灰石响应的实验工作,是早期最有影响的研究之一。其结果表明:在 HA 周围几乎不形成软组织;且在电子显微镜分辨率下,观察到 HA 的直接外延生长并与新生骨矿化相结合。其它研究人员报道了相似的发现(Ricci 等,1989),毫无疑问,所形成骨-HA 界面不存在软组织。在一般情形下,HA 是不吸收的,但如果其结构是微孔型或存在偏离化学计量比及引起晶型的变化,一定程度的溶解是可能发生。

如其它陶瓷材料一样,羟基磷灰石缺乏良好的机械性能。使用 HA 的最佳途径是用作涂层材料。在所有可能的涂层制备技术中,等离子喷涂被广泛使用,Ricci 等人(1989)用等离子喷涂 HA 比较研究了 HA 与钛的骨生长速率,结果表明:HA 有更快、范围更广的骨生长。事实上,骨对 HA 的响应优于钛,且 HA 与骨的结合强度大于 HA 与基体的结合强度。

· p. 281 ·

Ducheyne 等人(1980)评估了 HA 涂覆多孔不锈钢内髓植入体,结果表明:2 周和 4 周的界面强度优于多孔钛,但 12 周后两者没有差异,而 Rivero 等人(1988)发现 HA 涂覆钛并没有引起明显的改善,Manley 等人(1987)涂覆 HA 于 Ti-6Al-4V 却收到显著的改善效果。大量的研究揭示,光滑的而不是多孔的 HA 表面有比钛更快的骨沉积,并且在初期材料未与周边骨接触的情形下新生骨仍能在表面形成,是否这个现象就能被归结为生物活性仍值得商议。事实上,这一现象均能在 HA、钛和氧化铝的表面上发生,只不过相对于 HA 骨形成更快。当然 HA 有可能通过某种机制促进新生骨的生长,而这种机制是惰性材料所不能的。但不能就将这种机制等同于骨移植中细胞引发骨再生的机制,也不能描述为骨生长机制;然而,可能的是:HA 具备某种积极的,活泼的形式促进骨在界面的形成。

7.3.4.3 骨生长和其它因子

虽然在临床上还不是切实可行的,但通过将骨生长因子与生物材料复合来促进形成

牢固的骨-材料界面是恰当的。对骨形态发生蛋白的早期讨论还未有结果，目前生长因子又引起极大的兴趣，Downes 等人(1991)最近报道了将人体生长激素加入 HA 陶瓷并让其释放到组织中的工作，初期结果表明能刺激骨生成。

7.3.5 生物力学因素的影响

上面所谈到的骨响应是建立在炎性修复模型上的，依照具体的情形，植入体周围的愈合需要 10～20 周，然而这一过程并未就此终止，存在持续的骨重建，且重建过程在很大程度上受力学状态的影响。明显地，在任何临床使用中，牙植入体均要承力，例如咬合力，这些力被转移到植入体-骨骼体系的应力场内，这将对长期的骨响应产生两种不同结果的影响：首先，不同于骨弹性模量的植入体植入骨中，将不可避免地导致应力场的改变，其性质依赖于各自的弹性常数以及界面状况。骨重建过程将受机械应力的影响，这是通过应力影响细胞活性来实现的，因为骨重建由生成骨的成骨细胞和吸收骨的破骨细胞两者的活动性决定(Skerry 等，1988)。具体地，如果骨受力低于正常应力，则在这一转变过程中骨的吸收速度比骨的沉积速度快。虽然难以精确定量测定应力与吸收的相互关系，但这一现象已为实验和临床所证实。当然，这可能是多因素相关的现象，涉及到所有的弹性常数、构成应力场的组元及时间。其次，人们也知道可以通过诸如短暂施加应力来进行骨再生，但对于所谓功能应用性的萎缩是没有必要通过持续施加负荷来维持的。对骨产生的这些作用如是宏观的，则可通过植入体周围大量的组织变化就能观察到，而另一方面，这些作用也可能是非常局部的，要通过材料表层的形貌变化或相关特征才会有所体现。

· p.282 ·

在这些情况下，界面处的轻微的吸收至关重要，因为它常常是松动的开始。任何时刻界面处的微动都是影响骨响应的重要因素，吸收的初期将引发不可逆转的微动、纤维化、不稳定和更进一步移动及纤维化等等现象。因此，植入体所涉及的应力场及其对细胞所施加的应变和界面相对运动的这两种影响，可能与对植入材料的选择一样，对于牙植入体的长期稳定都具有重要意义。

7.4 结　　论

在近十几年里，口腔和颌面外科用植入体发生了很大的变化。现在，在多种不同的临床情况下，这些植入体提供了可接受的、合理的、具有一定成功率的治疗选择措施。只要不断改进外科技术，不断完善植入体的选材和设计，这一领域将会继续保持其重要的地位，并得到不断发展。

7.5 参考文献

Adell, R., Lekholm, U., Rockler, B., Branemark, P. I. (1981), *Int. J. Oral Surg. 10*, 387–416.

Albrektsson, T., Bergman, B., Folmer, T., Henry, P. J., Higuchi, K., Klineberg, I., Laney, W. R., Lekholm, U., Oikarinen, V., van Steenberghe, H., Triplatt, R. G., Worthington, P., Zarb, G. A. (1988), *J. Prosth. Dent. 60*, 75–84.

Albrektsson, T (1984), *CRC Crit. Rev. Biocompatibility 1*, 53–84.

Albrektsson, T., Zarb, G., Worthington, P., Eriksson, A. (1986), *Int. J. Oral Maxillofac. Implants 1*, 11–25.

Atwood, D. A. (1963). *J. Prosthet. Dent. 13*, 810–824.

Baker, R. D., Terry, B. C., Davis W. H. (1979), *J. Oral Surg. 37*, 486–489.

Bearden, L. J., Cooke, F. (1980), *J. Biomed. Mater. Res. 14*, 289–308.

Blumenthal, N , Steinberg, J. (1990), *J. Periodontal. 61*, 157–165.

Blumenthal, N., Posner, A. S., Cosma, V., Gross, U. (1988), *J. Biomed. Mater. Res. 22*, 1033–1041.

Boyne, P. B. (1982), *The Science of Alveolar Ridge Augmentation*, in: *Comp. Cont. Educ. Dent., Suppl. 2*, 49–51.

Branemark, P. I., Hansson, B. O., Adell, R., Breine, U., Lundstrom, J., Hallen, O., Ohman, A. (1977), *Scand. J. Plat. Reconstr. Surg. Supplt. 16*.

Cawood, J. I., Howell, R. A. (1988), *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg. 17*, 232–236.

Cawood, J. I., Howell, R. A. (1989), *Anatomical Considerations in the Selection of Patients for Preprosthetic Surgery of the Edentulous Jaws*, in: *Clinical Perspectives in Implantable Devices*, Vol. I, Williams, D. F. (Ed.), London: JAI Press, pp. 139–180.

Conroy, B. F., Bowerman, J. E., Harrison, J. M. (1982), *Restoration of the Mandible by Implant Prosthesis*, in: *Biocompatibility in Clinical Practice* Vol. II, Williams, D. F. (Ed.). Boca Raton: CRC Press, pp. 169–182.

Dahl, G. S. A. (1947), *Odont. Tidstkr. 51*, 440.

d'Hoedt, B., Lukas, D. (1981), *Dtsch. Zahnärztl. Z. 36*, 551–562.

Downes, S., DiSilvio, L., Klein, C. P. A. T., Kayser, M. V. (1991), *J. Mater. Sci. Mater. Med. 2*, 176–180.

Ducheyne, P., Hench, L. L., Kagan, A., Martens, M., Bursens, A., Mulier, J. C. (1980), *J. Biomed. Mater. Res. 14*, 225–237.

El Deeb, M., Templeton, B., Holmes, R. E., Edmund, R. (1990), *Cleft Palate Journal 27*, 230–239.

Ellegard, B. (1976), *J. Clin. Periodontol. Suppl. 5*, 5–54.

Eriksson, R. A., Albrektsson, T. (1984), *J. Oral Maxillofac. Surg. 42*, 701–711.

Evans, E. J., Thomas, I. T. (1986), *Biomaterials 7*, 25–29.

Florine, B. L., Gatto, D. J., Wade, M. C., Waite, D. E. (1988), *J. Oral Maxillofac. Surg. 46*, 183–188.

Frentzen, M., Osborn, J. F., Nolden, R. (1989), *Quintessence Int. 20*, 481–487.

Galante, J., Rostoker, W., Lueck, R., Ray, R. D. (1971), *J. Bone Jt. Surg. 5A*, 101–108.

Gottlow, J., Nyman, S., Karring, T. L., Lindhe, J. (1984), *J. Clin. Periodontol. 1*, 494 -498.

Gottlow, J., Nyman, S., Lindhe, J., Karring, T., Wennstrom, J. (1986), *J. Clin. Periodontol. 13*, 604–616.

Heimke, G. (1990), *Aluminium Oxide*, in: *Encyclopaedia of Medical and Dental Materials*, Williams, D. F. (Ed.). Oxford: Pergamon, pp. 28–34.

Hench, L. L., Paschall, H. A. (1973), *J. Biomed. Mater. Res. Symp. 4*, 25–42.

Hench, L. L., Wilson, J. (1984), *Science 226*, 630–636.

Hiatt, W. H., Schallhorn, R. G. (1973), *J. Periodontol. 44*, 194–208.

Hulbert, S. F., Morrison, S. J., Klawitter, J. J. (1972), *J. Biomed. Mater. Res. 6*, 347–367.

Jarcho, M. (1981), *Clin. Orthop. 157*, 259–278.

Jemt, T., Lekholm, V., Adell, R. (1989), *Int. J. Oral Maxillofac. Implants 4*, 211–217.

Johansson, C. B. (1991), *On Tissue Reactions to Metal Implants*, Ph. D. thesis, University of Gothenburg.

Johansson, C. B., Albrektsson, T. (1987), *Int. J. Oral Maxillofac. Impl. 2*, 69–75.

Johansson, C. B., Lausmaa, J., Ask, M., Hansson, H. A., Albrektsson, T. (1989), *J. Biomed. Eng. 11*, 3–8.

Katsikeris, N., Listrom, R. D., Symington, J. M. (1987), *Int. J. Maxillofac. Surg. 16*, 473–476.

Katz, L. (1990), *Calcium Phosphates and Apatites*, in: *Encyclopaedia of Medical and Dental Materials*, Williams, D. F. (Ed.). Oxford: Pergamon, pp. 87–95.

Kawahara, H. (1983), *Int. Dent. J. 33*, 350–375.

Kent, J. N., Quinn, J. H., Zide, M. F., Guerra, I. R., Boyne, P. J. (1983), *J. Oral Maxillofac. Surg. 41*, 629–641.

Kent, J. N., Misiek, D. J., Silverman, H., Rotskoff, K. (1984), *J. Oral Maxillofac. Surg. 42*, 421–428.

Kent, J. N., Carlton, D. M., Zide, M. F. (1986a), *Oral Surg., Oral Med., Oral Path., 61*, 423–439.

Kent, J. N., Block, M. S., Homsy, C. A., Prewitt, J. M., Reid, R. (1986b), *J. Oral. Maxillofac. Surg. 44*, 520–533.

Kirsch, A., Ackermann, K. (1983), *Dtsch. Zahnärztl. Z. 38*, 106–112.

Kohn, D., Ducheyne, P. (1990), *J. Biomed. Mater. Res. 24*, 1483–1501.

Leake, D. L. (1982), *A Mesh for Reconstructive Maxillofacial and Plastic Surgery*, in: *Biocompatibility in Clinical Practice*, Vol. II, Williams, D. F. (Ed.). Boca Raton: CRC Press, pp. 183–194.

Linden, C. (1989), *Acta Orthop. Scand. 60*, 129–134.

Lukas, D., d'Hoedt, B., Schulte, W. (1983), *Dtsch. Zahnärztl. Z. 38*, 88.

McKinney, R. V., Steflik, D. E., Koth, D. I. (1984), *J. Prosthet. Dent. 51*, 371–379.
Manley, M. T., Kay, J. F., Yoshiya, S., Stern, C. S., Shilberg, B. N. (1987), *Trans. 33rd Meeting ORS 12*, 214.
Mellonig, I. J., Bowers, G. M., Banley, R. C. (1981), *J. Periodontol. 52*, 291–302.
Mercier, P., Cholewa, J., Djokovic, S. (1981), *J. Canad. Dent. Assoc. 47*, 46–51.
Nisnick, G. A. (1985), *Oral Implantol. 17*, 1–11.
Pilliar, R. M. (1987), *J. Biomed. Mater. Res. 21(A1)*, 1–33.
Pilliar, R. M. (1990), *Porous Biomaterials*, in: *Encyclopaedia of Medical and Dental Materials*, Williams, D. F. (Ed.). Oxford: Pergamon, pp. 312–319.
Rae, T. (1979), *Arch. Orthop. Traumat. Surg. 95*, 71–79.
Ricci, J. C., Spivak, J. M., Alexander, H., Blumenthal, N. C., Parson, J. R. (1989), *Bull. Hosp. for Joint Diseases Orthop. Institute 2*, 178–191.
Rivero, D. P., Fox, J., Skipor, A. K., Urban, R. M., Galante, J. O. (1988), *J. Biomed. Mater. Res. 22*, 199–201.
Rothstein, S. S., Paris, D., Sage, B. (1984), *J. Am. Dent. Assoc. 109*, 571–574.
Schnitman, P. A., Shulman, B. (1979), *Dental Implants: Benefits and Risk*, U.S. Dept., Health and Human Services, pp. 351.
Schulte, W. (1976), *Quintessenz 27*, 17–23.
Schulte, W. (1984), *Quintessenz 15*, I report 2267.
Schulte, W., Heimke, G. (1976), *Quintessenz 6*, 17–23.
Selbert, J., Nyman, S. (1990), *J. Periodontol. 61*, 157–165.
Sethi, A. (1988), *Dental Practice 26*, 1–5.
Skerry, T. M., Bitensky, L., Chayes, J., Lanyon, L. E. (1988), *J. Orthop. Res. 6*, 547–555.
Small, I. A. (1975), *J. Oral Surg. 33*, 571–588.
Small, I. A., Misiek, D. J. (1986), *J. Oral Maxillofac. Surg. 44*, 60–66.
Smithloff, M., Fritz, M. E. (1982), *J. Periodontol. 53*, 413–418.
Spector, M., Flemming, W. R., Sauer, B. W. (1975), *J. Biomed. Mater. Res. 9*, 537–544.
Stahl, S. S., Froum, S. (1990), *J. Clin. Periodontol. 18*, 149–152.
Tallgren, A. (1972), *J. Prosthet. Dent. 27*, 120–132.
Tessier, P. (1971), *Plast. Reconstr. Surg. 48*, 419–442.
Therin, M., Meunier, A., Christel, P. (1991), *J. Mater. Sci. Mater. Med. 2*, 1–8.
Timmis, D. P., Aragon, S. B., Van Sickels, J. E., Aufdenorte, T. B. (1986), *J. Oral Maxillofac. Surg. 44*, 541–554.
Watt, D., McGregor, A. R. (1976), *Designing Complete Dentures*. Philadelphia: Saunders, pp. 4–14.
Williams, D. F. (1981 a), *Biomaterials 2*, 133–146.
Williams, D. F. (1981 b), *Titanium and Titanium Alloys*, in: *Biocompatibility of Clinical Implant Materials*, Vol. I, Williams D. F. (Ed.). Boca Raton: CRC Press, pp. 9–44.
Williams, D. F. (1984), *J. Dent. 14*, 185–201.
Williams, D. F. (1990), *Dental Implants*, in: *Encyclopedia of Medical and Dental Materials*, Williams, D. F. (Ed.). Oxford: Pergamon, pp. 134–141.
Williams, D. F., Roaf, R. (1973), *Implants in Surgery*. Philadelphia: Saunders.
Yukna, R. A. (1989), *J. Clin. Periodontol. 16*, 398–402.
Yukna, R. A. (1990), *J. Periodontol. 61*, 633–642.

一般阅读资料

Albrektsson, T., Jansson, T., Lekholm, V. (1986), *Dent. Clin. North. Am. 30*, 151–174.
d'Hoedt, B., Schulte, W. (1989), *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants 4*, 95–105.
Gross, U., Kinne, R., Schmitz, H. J., Strunz, V. (1988), *CRC Crit. Rev. Biocompat. 8*, 155–179.
Kent, J. N. (1984), *Clinical Experience in Oral and Maxillofacial Surgery*, in: *Contemporary Biomaterials*, Boretos, J. W., Eden, M. (Eds.). New Jersey: Noyes Publications, pp. 254–303.

8 医用和牙科粘合剂

Brian E. Causton
The Biomaterials Laboratory, King's College School
of Medicine and Dentistry, London, UK.
(翁 杰 承 强 译 林 红 校)

目 录

8.1 引言 …… 243
8.2 基本标准 …… 243
8.2.1 组织耐受性 …… 243
8.2.2 永久性或生物降解性 …… 243
8.3 组织粘合剂 …… 244
8.3.1 纤维蛋白粘合剂 …… 244
8.3.1.1 纤维蛋白胶的配制 …… 245
8.3.1.2 纤维蛋白原 …… 245
8.3.1.3 凝血酶 …… 246
8.3.1.4 抗纤维蛋白溶解素 …… 246
8.3.1.5 交联剂 …… 246
8.3.1.6 纤维蛋白胶的应用 …… 246
8.3.2 氰基丙烯酸酯粘胶 …… 246
8.3.2.1 组织耐受性 …… 247
8.3.2.2 氰基丙烯酸酯的应用 …… 247
8.4 牙科粘合剂 …… 247
8.4.1 粘固剂 …… 247
8.4.1.1 聚羧酸盐粘固剂 …… 247
8.4.1.2 玻璃离子粘固剂或聚链烯酸盐粘固剂 …… 248
8.4.1.3 丙烯酸粘接用粘固剂 …… 250
8.4.2 粘合性复合树脂修复材料 …… 251
8.4.2.1 与牙釉质的粘接 …… 251
8.4.2.2 与牙本质的粘接 …… 252
8.4.3 夹层技术 …… 255
8.5 参考文献 …… 256

符号与缩语表

K_{IC} 断裂韧性破坏判据

T_g 玻璃化转变温度

BIS-GMA	2,2-双[4-(2-羟基-3-甲基丙烯酰氧丙基)苯基]丙烷
EDTA	乙二胺四乙酸
GLUMA	戊二醛/甲基丙烯酸羟乙酯
HEMA	甲基丙烯酸羟乙酯
4-META	4 甲基丙烯酰氧乙基偏苯三酸酐酯

• p. 287 •

8.1 引　　言

就许多方面而言，人体是膜中细胞群的集合体。当疾病或损伤威胁活细胞群的生存，或者当外表遭到破坏，引起组织液外逸或其它有机物诸如细菌或病毒侵入时，整体的生存就受到威胁。在人类生存的大部分时间，修复组织的唯一方法是机械的，从简单的动物排泄物、粘土到使用丝质缝线或者蜘蛛网丝。细胞尤其是皮肤和粘膜上皮细胞的更新速率使得粘合剂的使用很困难。但是，在医学界的许多分支领域，因机械方法形成瘢痕和易于二次感染，便迫切要求使用粘合剂。诸如缝合及夹合的机械方法、仅是将伤口拉在一起，任凭生命力和躯体在界面处拼搏决定最后的命运。

在牙科，大量的正常牙齿可能被磨去而为金属或粘固剂充填物提供机械固定，而金属或粘固剂充填物无法起到密封手术创伤的作用。所恢复的效果仅仅是机械功能，几年后未密合部位的感染导致必须切除更多的组织和使用更大、更不稳定的充填物。

探索组织和牙科粘合剂不仅为密封切口免受微生物侵入，而且能够实现修复器官的机械稳定性和更均匀的应力分布。

粘合剂的另一优点是便于充填材料的使用。在硬组织修复中遇到的复杂形态需用称为密合剂的材料，充填在活体组织和修复体之间。

8.2 基本标准

8.2.1 组织耐受性

位于机体内并同时为惰性的唯一组织即是牙釉质，因此，采用在粘合前用强酸腐蚀其表面的做法。其它所有组织都是有生命的，并处于机体修复和免疫系统动态平衡的状态中。在牙本质切口处涂上粘合剂将导致牙髓的炎性反应，炎症反应的程度可以是形成修复性牙本质至牙脓肿形成。许多因素决定反应的严重程度、粘合前表面的细菌污染、粘固剂的杀菌力以及剩余牙本质的厚度都认为有一定的影响(Brannstrom 和 Nyborg，1971)。

牙科粘合剂极大地依赖剩余牙本质的调制效应，即牙本质能否减轻未固化粘合剂的初始刺激。但是，组织粘合剂直接置于活细胞上，由粘合剂中的毒素成分引起的细胞坏死，或者由导致细胞解体的渗透压或溶剂引起的细胞坏死，都将导致炎性反应，在粘合部位产生粒状的纤维瘢痕组织。这些瘢痕组织的强度足以满足各种功能目的的要求，但是，在皮肤移植和组织充填应用中，瘢痕和修复部位缺乏柔性常常是不能接受的(Adams，1987)。在这些情形中，组织粘胶必须要有很高的组织耐受性，这种程度的组织耐受性仅仅发现是存在于生物衍生粘合剂的化学和免疫精妙特性中。

• p. 288 •

8.2.2 永久性或生物降解性

一种粘合剂在体内停留的期望时间可能短至一天或者长到终生。在整形外科使用的粘合剂需要将组织瓣或组织充填物保持在位，然后逐渐由一薄层的体内自身的纤维修复

材料替代(Feldman 等,1988)。另一方面,牙本质与修复材料间的粘合需要耐受酶的腐蚀并承受口腔中长年的疲劳应力,以保证修复牙不被破坏和不被感染。

成功的生物降解粘合剂取自于生物高分子材料,其粘合机制相应于体内自然过程。人工合成的生物降解体系引起自体免疫和炎性系统的严重反应。氰基丙烯酸革粘合剂即是人工生物降解粘合剂的很好例证。这类粘合剂尽管很容易被机体排除,但是,损伤部位却出现很宽的粒状组织线,常常是初期发红,随着时间延长变白和变窄。炎性反应愈严重,颗粒化就愈厉害(Galil 等,1984)。

8.3 组织粘合剂

至少从法老时代,缝线和金属丝就用来封闭伤口,以及修复软、硬组织(Westaby,1980)。使用缝线和金属丝需要技巧,使用太多的缝合线或者缝合线张力太大,将导致由缝线拉在一起的组织以这样那样的方式坏死。有一些修复,尤其是神经和小动脉的修复,需要显微手术技术,迫使外科医生面对损伤组织力学性能的极端。由穿针引起的对组织不可避免的损伤导致粒状组织,将削弱修复效果并导致修复失败。

缝合线和金属丝也可能在修复完成后被拆除。此时,细菌可能被带入伤口深处引起继发感染(Gillman,1958)。

• p.289 •

当骨发生碎裂时,用金属丝缚结可能是唯一的解决办法。可能需要许多金属丝修复碎裂骨,小块碎片可能从骨膜上剥离以便缚结,但同时增大了失败的危险。缚结的骨头若处于突出位置(例如前额),金属丝可通过其上的皮肤被看见(Avery 和 Ord,1982)。这样,当骨头愈合后,患者期望美观,需要进行二次切开手术拆除金属丝。在整形外科中,无论是皮肤移植或者是使用植入体进行形貌填补,美观要求都占据最重要地位。不仅需要针对皮肤的力学各向异性,尽可能小心地把移植体置于精确位置,而且需要减小移植体与其下组织间的相互运动(Vibe 和 Pless,1983),因此,采用缝合是很糟的方法(Gregory 和 Schaberg,1986)。在扩充手术中,不希望使用缝合线,因为缝合线经常增大炎性反应,导致植入体周围形成过多肉芽,最终当包围植入体的纤维包囊收缩时,引起植入体变形(Adams,1987)。

如果说医学界一般乐于使用粘合剂,令人多少有些吃惊的是,能广泛应用的粘合剂为数甚少。仅有两种直接组织粘合剂,即纤维蛋白胶和氰基丙烯酸酯粘胶在临床中应用,并使用接触粘合剂的保护膜作为补充,以便非缝线封闭伤口。

8.3.1 纤维蛋白粘合剂

纤维蛋白粘合剂的原理基于同样的机制:即身体用其来防止损伤器官的血液流失,形成血凝块(von Seelich 和 Redl,1979)。凝血机制基于纤维蛋白的沉积和随后的交联,其中包括凝血酶,VIII 因子和其它蛋白。成熟血块的强度足以将伤口粘结在一起或填充软硬组织中的缺损(Matras,1985),随后血块组织形成高强度的、常常富含血管的纤维组织,这使没有血细胞的纯纤维蛋白胶具有诱人的前景。假若纤维蛋白胶欲在商业上获得成功,需要克服的最大问题是纯成分的分离应达到足够高的浓度以使粘合有效。正是由于这个原因,尽管 40 年代就报道了用纤维蛋白胶实验(Young 和 Medawar,1940;Cronkite 等,

1994;Tedrick 和 Warner,1944),和在 1909 年就已使用纤维蛋白粉、栓来止血,而仅仅到70 年代才能大量获得商业化产品。

Young 和 Medawar(1940)曾试图用纤维蛋白原,辅以由鸡胚胎提取物凝结的鸡血浆,来粘合兔子严重损伤的坐骨神经。该工作由于缺乏很好表征的材料而仅取得了部分成功。首次使用纤维蛋白/凝血酶混合胶是为了固定皮肤植片,也由于纤维蛋白浓度太低而难以保证成功率。

Matras(1985)把 70 年代初增长的对纤维蛋白粘胶的兴趣归结于两种因素:为小神经吻合而发展的显微外科技术;高浓度血浆制品的供给,尤其是纤维蛋白、凝血酶和 VIII 因子。患者血液经凝血酶凝结再冷冻沉积而得的纤维蛋白的首次人体试用是在 1974 年,由 Kuderna 博士在维也纳创伤中心再吻合手指神经时完成的。

1975 年首次使用了多个供血者的混合纤维蛋白(Kuderna 和 Matras,1975)。在 1977 年纤维蛋白胶推广到显微血管外科。如果使用粘胶,小血管的缝合只需要两根小缝线而不是像传统的 12 根(Matras,1985)。这大大减小了对管壁的损伤和降低了形成血栓性闭塞的危险(Baxter 等,1972)。

随着可获得的纤维蛋白浓度的提高,使用纤维蛋白胶固定皮肤植片又被重新认识。将皮肤植片铺在纤维蛋白和凝血酶溶液交替的叠层上,如此固位直到凝结完成。在移植到诸如关节处等区域时,特别需要这种技术,因为在愈合过程中这些区域的皮肤常常要弯曲活动(Lilius,1987)。

• p. 290 •

有些迹象表明使用纤维蛋白胶可以帮助骨缺失的愈合。然而,若硬组织处于功能状态下,纤维蛋白胶的拉伸强度是不够的(Bohler 等,1977)。

8.3.1.1 纤维蛋白胶的配制

在纤维蛋白胶的寿命中存在两个重要阶段:凝结阶段和溶解或分解阶段。被粘合组织的化学成分以及粘合后处于功能状态下所受到的机械刺激,所有这些因素都将影响使用粘胶的最终化学成分。商品化的不同成分的纤维蛋白胶分别用小袋提供,外科医生按特定的病例来混合配制。

纤维蛋白胶包含 4 种成分:纤维蛋白原、凝血酶/$CaCl_2$ 溶液、抗纤维蛋白溶解素和纤维蛋白交联剂。

8.3.1.2 纤维蛋白原

纤维蛋白原是纤维蛋白的可溶性前体,分子量大约为 330 000,主要来源于献血者。这些献血者都是仔细通过针对 HIV、乙肝和多种代谢失调的筛选。将单个献血者的血浆混合,随后提取纤维蛋白原(Matras,1985)。当伤者需要处理时,这种方法生产的冷冻产品随时可以提供。但是,由于担心艾滋病毒传染,一些临床医生从病人自己的血液中提取纤维蛋白原(Feldmen 等,1988)。自体纤维蛋白原的制备是靠离心分离枸橼酸缓冲液中患者血液,首先获得纤维蛋白原和血浆(Siedentop 等,1985;Epstein 等,1986),前凝血酶和凝血酶通过加入硫酸钡和硫酸镁再离心处理而除去。

分离的溶液在液氮冷冻之前使用聚乙二醇冷藏。几天之内就可以获得库存溶液,并在

使用前贮藏在 -60℃。该过程很费时间，可能仅仅在耗时的重建外科手术中才应用于患者。

8.3.1.3 凝血酶

凝血酶在钙离子存在时将纤维蛋白原分切成分子量为9000的寡聚物，随后将其沉淀成牢固的高分子链。目前使用的凝血酶提自动物，通常提自于牛。

8.3.1.4 抗纤维蛋白溶解素

组织中存在具有分散软纤维蛋白凝块能力的酶。富含血管的自然组织具有最高的纤维蛋白溶解活性，例如肺、肾等，神经中的活性也较高。

通过使用牛肺中发现的称做抑肽酶的提取物，可以使负责纤维蛋白溶解活性的纤维蛋白溶酶原激活因子失活。

大多数纤维蛋白胶试剂盒中含有抑肽酶，加入的剂量随医生对纤维蛋白被分散速率的期望而定。

8.3.1.5 交联剂

初期形成的凝块较软且很柔韧。将VIII因子加入混合凝块，通过形成纤维性交联使其由软变硬。VIII因子的加入也可增大胶原束的交联密度，这些胶原束是由于纤维蛋白的存在把成纤维细胞吸引到伤口周围而产生的。因此，VIII因子增加愈合伤口的初期强度。

8.3.1.6 纤维蛋白胶的应用

纤维蛋白胶的凝固率由凝血酶溶液强度来调节。500IU/ml溶液几乎产生瞬间凝固；4IU/ml凝血酶溶液大约在4min内产生凝结，且导致一较强的凝块。这样，使用者可将纤维蛋白胶铺在粘合物的一面，并将高浓度凝血酶溶液铺在另一面，再将两面合在一起就获得瞬时粘连；或在注射器中使用稀凝血酶混合物进行空位充填，或进行技术要求很高的组织对位。

8.3.2 氰基丙烯酸酯粘胶

首次描述氰基丙烯酸酯是在1949年，随后其作为粘合剂的潜力很快就被确认(Coover等，1959)。在甲基丙烯酸酯的α碳上用氰基取代甲基，发现激活的碳-碳双键可被弱碱进攻。水已足以催化这一阴离子聚合反应。这样，氰基丙烯酸酯被确认为潜在的可在湿润环境中应用的粘合剂。假若蛋白质组织含有许多碱性残基，氰基丙烯酸酯对蛋白质的良好的润湿作用和可能的交枝，都使其很紧固地粘合到生物组织上。

· p. 291 ·

氰基丙烯酸酯构成了一类同系物，其化学性质和细胞毒性与取代酯基的烷基的结构尺寸有关。辛基的氰基丙烯酸酯的合成已有报道，其细胞毒性在医学文献中报道并不大于丁基，这可能是因为用较大烷基替换，其 T_g 太低不能产生很好的机械结合所致。

8.3.2.1 组织耐受性

Bhaskar 和 Frish(1968)报道了各种氰基丙烯酸酯细胞毒性的比较研究结果。在动物实验中,将鼠舌割下,仅用氰基丙烯酸酯粘回原位。实验中发现只有氰基丙烯酸甲酯在使用中毒性太大,而氰基丙烯酸正丁酯结合了使用方便、强度高和组织相容性好的优点,是较实用的组织修复材料。

氰基丙烯酸酯是生物降解性的(Pani 等,1968),最终通过剥落过程或吞噬作用(被细胞吞食)从伤口处消除。粘胶消除的动力学具有重要性,因为理想粘胶允许组织跨过粘合界面生长,并当聚合物粒子被吞噬细胞消化时就迅速分解。在皮肤封闭中使用这类粘合剂的一个目的,就是利用含未消化的氰基丙烯酸酯聚合物的吞噬细胞在伤口中的持续存在,从而引起微弱的肉芽瘢痕。在使用氰基丙烯酸酯封闭皮肤或皮肤移植的部位时,伤口首先被封闭,再在伤口上涂抹一层粘胶以避免皮下组织被污染。

氰基丙烯酸酯粘胶的优点在于其凝固速度,喷雾型凝固时间为 4s,液滴型不长于 10s。另外还有两个性质使其尤适于在手术中使用:第一是止血能力(Bhaskar 和 Frish,1968),第二是杀菌作用(Lehman 等,1966)。这两个性质都得到外科医生的高度赞扬。

· p. 292 ·

8.3.2.2 氰基丙烯酸酯的应用

氰基丙烯酸酯产生比硬凝结纤维蛋白胶更强的粘合强度,因此,它们被用于体内承受较大应力的部位,诸如肠修复、动脉修复和尿道修复。

氰基丙烯酸酯具有神经毒性,用其来修复硬脑膜必须避免与脑髓接触。即使如此,它也在修复硬脑膜中显示出中等细胞毒性。在修复粉碎性骨损伤中,由于氰基丙烯酸酯的使用可避免使用金属丝,同时可使很小的骨碎片与骨膜接触而再建损伤骨形态,因此特别期望使用氰基丙烯酸酯粘胶。在颅骨严重损伤后,使用氰基丙烯酸酯粘胶重接颅骨是这类应用的极好例证。应用中需要小心谨慎,避免将头盖骨中的导管阻塞。粘胶的生物降解性允许血管迅速长入键合区,并形成修复性基质,避免组织坏死情况发生。

8.4 牙科粘合剂

8.4.1 粘固剂

在牙科,用于在口腔中固定修复体的水门汀叫做粘固剂,有别于在窝洞底作为保护性衬层的水门汀。

8.4.1.1 聚羧酸盐粘固剂

1963 年,D. C. Smith 制备出首次以化学作用键合的牙科粘合剂(Smith,1971)。它是以氧化锌作为粉料,聚丙烯酸溶液作为调和剂,称之为聚羧酸盐粘固剂。该粘固剂与牙釉质键合强,与矿化程度低的牙本质键合较弱(表 8-1)。该粘固剂被认为是通过钙/羧基离子键与各种材料发生键合,键合强度与材料矿化密度的关系支持以上假设。但是,聚丙烯酸钙在水中不稳定,并且聚丙烯酸对牙釉质和牙本质具有中等腐蚀性。粘固剂填料粒子中

析出的锌离子不仅能与粘固剂凝胶基质交联，而且通过局部增高聚羧酸溶液的离子强度，稳定键合界面处的凝胶基质，从而降低粘固剂的溶胀能力(Muller 等，1979)。这些就是该粘固剂形成永久性键合的原因。

表 8-1　牙科粘合剂的粘合强度

基质	粘合剂	试验方法	粘合强度
牙釉质	聚羧酸	剪切 7 天	7.1
牙本质	聚羧酸	剪切 7 天	5.2
牙本质＋矿化剂	聚羧酸	剪切 7 天	7
牙釉质	玻璃离子粘固剂	剪切 7 天	4
牙釉质	光固化玻璃离子	剪切 7 天	9.5
牙本质	GIC	剪切 7 天	4
牙本质＋矿化剂	GIC	剪切 7 天	6
牙本质	光固化玻璃离子	剪切 7 天	7.5
用 40%H_3PO_4 酸蚀的牙釉质	前牙复合树脂	剪切 7 天	17.9
牙本质＋TBB/4 -META	甲基丙烯酸甲酯	剪切 7 天	20
牙本质＋马来酸/HEMA	HEMA-BIS-GMA	剪切 5 分钟	12.7
		剪切 7 天	14.1
		剪切 3 个月	10.7
用 2%硝酸酸蚀的牙本质	丙酮/NPG-GmA	剪切 7 天	11.4
牙本质－EDTA	戊二醛/HAMA	剪切 7 天	7.1
牙本质＋二双胍	磷酸盐	剪切 7 天	9.65
	甲基丙烯酸/B25GmA 前方复合树脂		
用 40%磷酸酸蚀的光固化玻璃离子粘固剂	Anterior composite	剪切 7 天	6
光固化玻璃离子粘固剂＋马来酸/HEMA	HEMA/BIS-GMA	剪切 7 天	10.3

羧酸粘固剂一旦混合后必须立即使用。部分原因是粘固剂的键合能力靠有足够多的未反应羧酸基团去腐蚀和润湿被粘物体。这类粘固剂的凝固时间经常受到使用者的批评，因为粘度迅速增高，同时随着丙烯酸锌交联数目的增加，弹性记忆效应增大。此问题在粘接牙冠和桥时尤其显著，这些地方必须使用厚度很薄的粘固剂(<40μm)，在安装时粘固剂的任何一点弹性记忆的恢复都会使牙冠升离在牙齿上切出的支撑位置。正因为此原因，复杂的牙冠和桥仍采用无键合粘固剂如磷酸锌来固定。无键合粘固剂在凝固时具有牛顿流体的流变行为和缓慢增加粘度的特性。

8.4.1.2　玻璃离子粘固剂或聚链烯酸盐粘固剂

• p. 293 •

聚羧酸盐粘固剂的衍生物是玻璃离子粘固剂，逐渐地多被称为玻璃聚链烯酸盐粘固剂。最初是将传统用作硅酸盐修复的硅酸铝玻璃与聚丙烯酸混合而得。这类粘固剂的凝固时间太慢，A. D. Wilson 等通过增加硅酸铝玻璃的碱性来增加其凝固时间，使该类粘固剂的实用性得到改善(Wilson 和 Kent，1973)。进一步改进包括丙烯酸和不饱和二羧酸的共聚。在凝固时，共聚物可形成分子内离子交联而不是分子间交联，分子间交联使得初始聚羧酸盐粘固剂的粘度在凝固初期迅速增大。常用的有机酸有衣康酸和丙二酸。进一步

延缓初始凝固可用酒石酸与游离的金属离子生成螯合物来完成，从而阻止游离的离子与高分子基质的交联机会。

玻璃的溶解也是至关重要的。

从玻璃上首先析出的离子是钙和氟离子。如上所述，钙不能与聚羧酸生成不溶的粘固剂。至少是在混合后一小时铝离子从玻璃上的析出才达到足以稳定粘固剂和粘合的数量，从而防止被唾液溶解。

• p. 294 •

进入凝胶基质的离子的作用还未得到充分认识。丙烯酸铝的交联可能是暂时的，仅是稳定高分子基质的网状结构。但是，铝增加离子强度也大大增高凝胶的密度和粘固剂的稳定性(Muller 等，1979；Causton，1981)。由于该过程需要 20min，故这类粘固剂必须用蜡或漆来保护，以免在这段时间里受到唾液的腐蚀。

现在的玻璃离子粘固剂具有较好的透光性，适合用作前牙修复材料和用作衬底粘固剂。它们能够像先前的聚羧酸盐粘固剂那样，既粘结到牙釉质又粘结到牙本质上。玻璃离子粘固剂含有氟，氟在凝固过程中被释放，并从凝胶基质中扩散进入周围的牙齿结构中，一方面帮助初期龋齿受损部位再矿化，另一方面形成抗酸性氟磷灰石晶体。玻璃离子粘固剂已表现出能将牙本质很好地密封免受细菌侵蚀的特点，这将在与牙结构形成粘合的修复用复合材料一段中进一步讨论。

传统的磨牙修复材料是银汞合金。商品化的玻璃离子粘固剂已对银汞合金传统作用的某些方面提出了挑战。银金属陶瓷就如已知的那样是由铝硅玻璃为基料而生产出的，与丙烯酸-马来酸共聚物溶液反应后生成具金属外观的粘固剂(McLean 和 Gasser，1985)。

第一代银金属陶瓷粘固剂被用于临床，修复磨牙，用在严重损害的牙齿上建造芯体以安装陶瓷牙冠，也被用作可被酸蚀的衬底材料以便复合树脂修复。它们与牙釉质和牙本质结合，且声称具有比其它玻璃离子粘固剂优越的抗磨性，因为银金属陶瓷相中存在金属银。

尽管玻璃离子粘固剂的压缩强度可以与复合修复材料的压缩强度相比拟(200MPa)，但其拉伸强度却很低(15MPa)。这个缺点在粘结结构中表现得尤为突出，因为许多粘结断裂，都是粘固剂一侧的内聚断裂。

因此，粘固剂拉伸强度的任何改进原理也被期望在改善其与牙本质和牙釉质的结合强度中发挥作用。在制备时使用较高分子量的聚羧酸可以改善玻璃离子粘固剂的挠曲强度(Prosser 等，1986)。但是，由于较高粘度液体对未凝固粘固剂的流变特性的影响难以接受，以上改进方法并不切合实际。

Stansbury 等(1983)建议在粘固剂初期凝固后增加基质的分子量。

• p. 295 •

这一点可以通过使用带有悬垂乙烯侧基的聚羧酸和向液体中添加水溶性单性，通常是用丙烯酸羟乙酯来实现。樟脑醌的蓝光固化系统被建议用作固化机制。以上设想证明是成功的，使粘固剂与牙釉质和牙本质的粘合强度增加了 4 倍(表 8-1)。该设计方案产生了一个凝胶结构，它是真正的互穿聚合物网络(IPN)。这是由于氟离子从粘固剂中析出率的增高。其它光固化设计，在骨架高分子中未引入悬垂链，表现出氟离子析出率降低，这可能是由于在水溶性单体光固化时出现增强的相分离(Ilavsky，1982)。

在制备光固化玻璃离子粘固剂时遇到的主要问题是光活性。α-二酮光活化引发剂需要胺类来形成稳定的配位基团。加入聚羧酸会影响胺的反应活性。

若要求凝固时间和粘结强度都不受到影响，必须使用复杂的溶液来保护胺。最成功的制备方法是用光活化引发剂涂覆处理玻璃表面，以保护玻璃成分免受聚羧酸离子侵蚀。

8.4.1.3 丙烯酸粘接用粘固剂

在牙科越来越多地使用粘接用粘固剂，既作为窝洞充填物又具有粘合性质。在这方面丙烯酸粘固剂占有优势，它们不仅可用多种方法固化而且具有较好的力学和物理性能。

由于粘固剂会被牙齿和金属包裹，必须采用化学固化方法而不是光固化方法。一些用于粘接陶瓷义齿面和丙烯酸嵌体的粘固剂既可化学固化也可光固化。应用中的化学固化体系要么是氧化还原的叔芳胺/过氧化苯甲酰双糊剂体系或是厌氧的三丁基硼烷阳离子体系（Masuhara，1983），后者另外的优点是使固化的丙烯酸接枝到被粘物中存在的任何蛋白质上，无论被粘物是牙本质或是牙釉质。

粘固剂的有机基质或由基于双酚 A 的双甲基丙烯酸芳香酯组成，或由基于脂肪族氨基甲酸乙酯的双甲基丙烯酸氨基甲酸乙酯组成，以减少固化过程中的光吸收。两个系统均需要填料，以便减小固化收缩，并产生类似牙齿的透光性。在需要粘固剂流动形成仅 50μm 厚的薄层时，要求填料含量不超过 50%体积百分比，填料粒径小于 5μm。

填料本身是不透射线的玻璃或玻璃陶瓷。微细填料有时是将热解二氧化硅分散于双甲基丙烯酸芳香酯/聚双丙烯酸氨基甲酸乙酯基质中并固化而制备的。微细粒子研磨到与玻璃填料相似的粒度，但最终的固化物可抛光到高光洁度。这在粘固剂应用于外露的牙齿表面时被认为是一个优点。

大剂量使用粘固剂意味着粘固剂的物理性质会影响临床应用效果。对粘接用粘固剂的断裂韧性研究表明，裂纹扩展在微细填料粘接用粘固剂中比在玻璃填料粘接用粘固剂

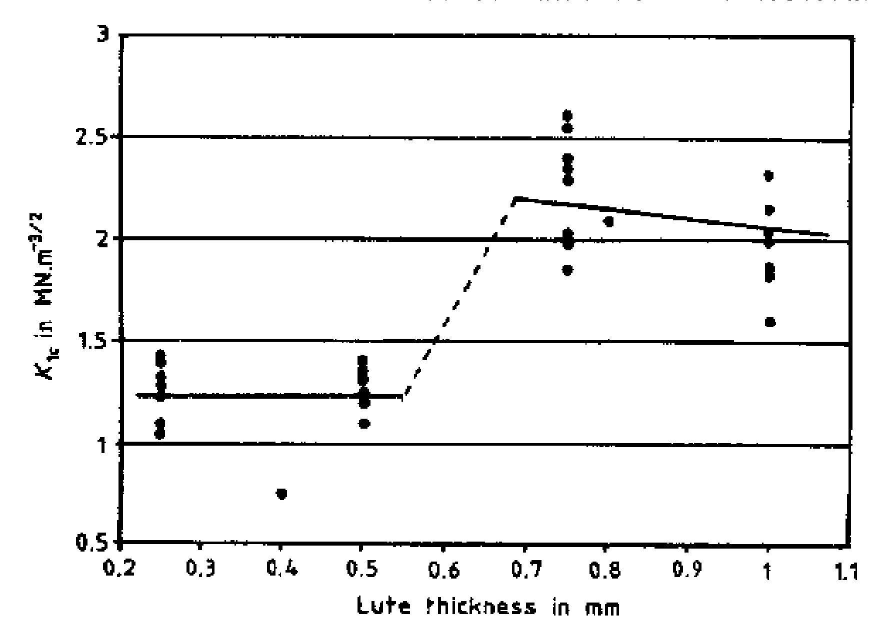


图 8-1 当与收缩应力相关的应力场在粘接界面处重叠时、粘接用粘固剂的断裂韧性下降 50%

中更容易进行，这可能是因为玻璃粒子具有裂纹钉扎能力，而微细填料粒子允许裂纹通过(Davis 和 Waters，1987)。

在固化时丙烯酸粘固剂的收缩是其薄弱的原因(图 8-1)。固化中粘接用粘固剂的收缩达到 4%，若它们粘在不能相互靠拢的基底上，常常在其自由表面处形成空隙(Feilzer 等，1989)。该空隙能够作为粘接处裂纹扩展位点，使粘接强度平均降低 50%，仅达 10MPa，空隙随着收缩应力增加而移动自由。

· p. 296 ·

8.4.2 粘合性复合树脂修复材料

8.4.2.1 与牙釉质的粘接

自从 Buonocore 在 1955 年证实磷酸可在人牙釉质产生机械固位酸蚀型以来，采用化学方法处理釉质而产生粘接的方式多已放弃。在接受使用酸蚀以前，从软体动物的分泌物、硅烷和有机磷酸盐中制备的粘胶被申请专利作为牙科粘合剂。但是没有一种能与酸蚀牙釉质法作用的简单性和粘合抗拉强度在 17～20MPa 之间的可靠性相比拟。大多数粘合强度源于增大疏水树脂对新蚀刻表面的润湿，同时表面本身的粗糙性起着增加断裂韧性的作用；同时，较深处内蚀坑中的毛细管作用可竞争结合复合树脂修复材料中的树脂，并与填料粒子间的毛细管作用竞争而改善润湿。用于修复后牙咬合面的高填料复合树脂对酸蚀的牙釉质的润湿效果不佳，这是因为在未固化的复合树脂中较大的毛细管作用力所致。这些产品在使用复合树脂前需要在修复表面使用无填料的树脂以得到最佳效果。自从 50 年代 Buonocore 的实验以来，在诸如牙膏中越来越多地使用氟化物已对牙釉质的可酸蚀性产生了影响。目前，在酸蚀处理前越来越必要磨去牙齿最外层 50μm，以便获得适合的酸蚀型貌[图 8-2(a)]，其结果是聚合物的树脂突可以延伸至牙釉质内 200μm 处(图 8-3)。若不进行磨除处理，仅仅酸蚀处理可能在表面产生小孔，这些小孔朝向下方瓶颈状的氟化物含量少的牙釉质区[图 8-2(b)]。

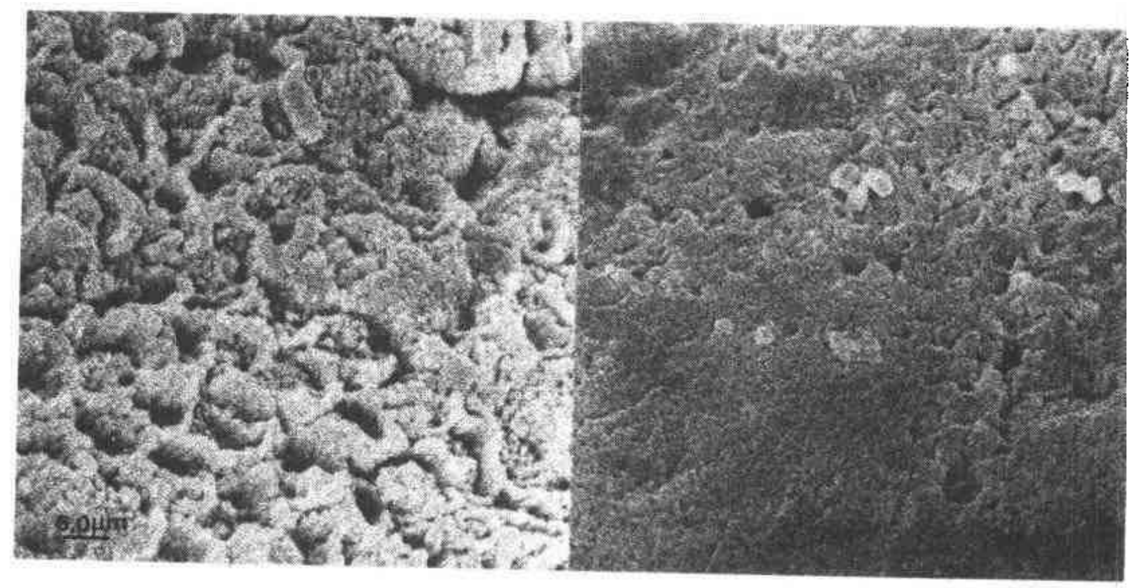


图 8-2 人牙釉质用 40%的磷酸溶液酸蚀 30s：(a)表面低氟含量牙釉质情况；(b)表面高氟含量牙釉质情况。更耐酸蚀的高氟含量牙釉质仅被部分腐蚀

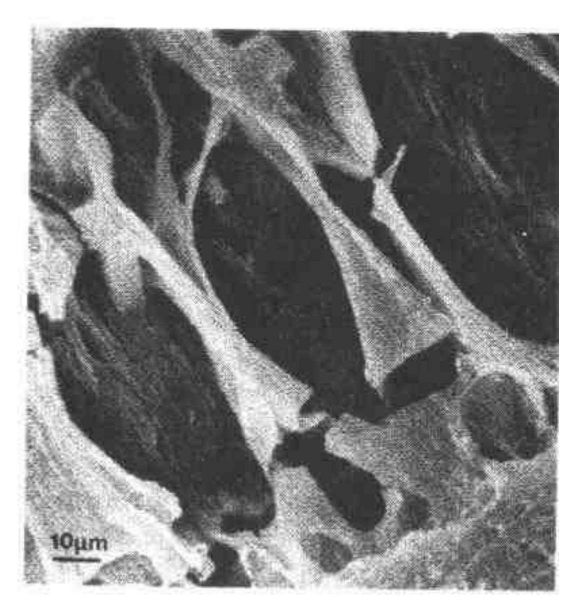


图 8-3 经树脂处理的酸蚀牙釉质在 1N 盐酸溶液中溶解时，显露出的树脂突

腐蚀牙釉质在牙釉质与复合树脂修复材料间提供了良好的粘合，不必要密封修复体的边缘，以防酸蚀或者是细菌渗入。目前针对牙本质而开发的预处理剂与无填料的树脂结合以改善密封效果，因为密封后修复体的边缘密合性对其长寿命是至关重要的。

• p. 297 •

与牙釉质的粘合已使断裂缘的椅边修复、四环素变色牙釉质的掩盖、用瓷贴面覆盖牙面和为保留更多的成熟牙结构而采用最小限度的对腐蚀窝洞的预备成为可能(Calamia，1985)。

8.4.2.2 与牙本质的粘接

由于牙釉质酸蚀产生强的树脂粘合，牙本质酸蚀也进行了试验。酸蚀可除去表面胶状污垢层，使树脂可渗入牙本质内几百微米处(图 8-4)。

• p. 298 •

但是，在粘合强度方面都没有有效的改善，很可能是疏水树脂未能润湿凝胶状亲水性的牙本质小管壁，渗入是靠施加压力而不是毛细管作用所致。在该领域的早期研究人员认为，牙本质是蛋白(胶原)和矿化物(羟基磷灰石)的混合物，粘合是用传统的双功能团分子调整表面的问题。分子的一个功能团具有对胶原或者对羟基磷灰石的亲合性(Ruyter，1987)。这个基团通过适当长度和刚性的间隔基团连接单体的另一端，此端基团应能与复合树脂修复材料的树脂基质发生自由基加成反应。该方法假定牙本质切割表面能被作为整体结构来处理，牙本质的生理学允许其表面保留一薄层作为活性结构的一部分。

• p. 299 •

允许进行这类处理的时间很短，最长为几分钟，并通过使用对牙髓无刺激的化学试剂完成。基于这种方法，与羟基磷灰石反应时，利用有机磷酸盐或 N-苯基甘氨酸作为表面反应基团，在与胶原反应时使用异氰酸酯作为反应基团。这些体系具有产生最高粘合强度(剪切强度 17MPa)的能力。但是，它们的行为并不总是一致的，粘合强度表现出大的变化范围，由上面的复合树脂材料吸水引起的应力使 10%～20%的粘合失败。粘合的水解稳定性受到质疑，尤其是基于有机磷酸盐的粘合。

依赖与矿物相结合的粘接体系在粘接前向牙本质表面施用矿化溶液可改善粘合效果，其有效性证明与聚羧基型粘固剂一样。但是，使用矿化剂就在表面预备操作中增加了一个步骤以及增加修复费用。两种矿化溶液已被采用(Causton，1982)：等渗磷酸钙体系和基于过渡金属的非等渗体系，其中草酸铝的矿化溶液已商品化(Bowen 等，1982)。矿化体系的一个优点是它们用矿物质闭塞牙本质小管，因而帮助密封牙本质避免受细菌侵入。但是，等渗溶液需要两分钟时间使其作用有效，而作用更快的过渡金属体系，即使快两倍，还是显示出从管周牙本质脱去钙离子且仅部分由铝离子替代。即使使用矿化溶液，单体表面

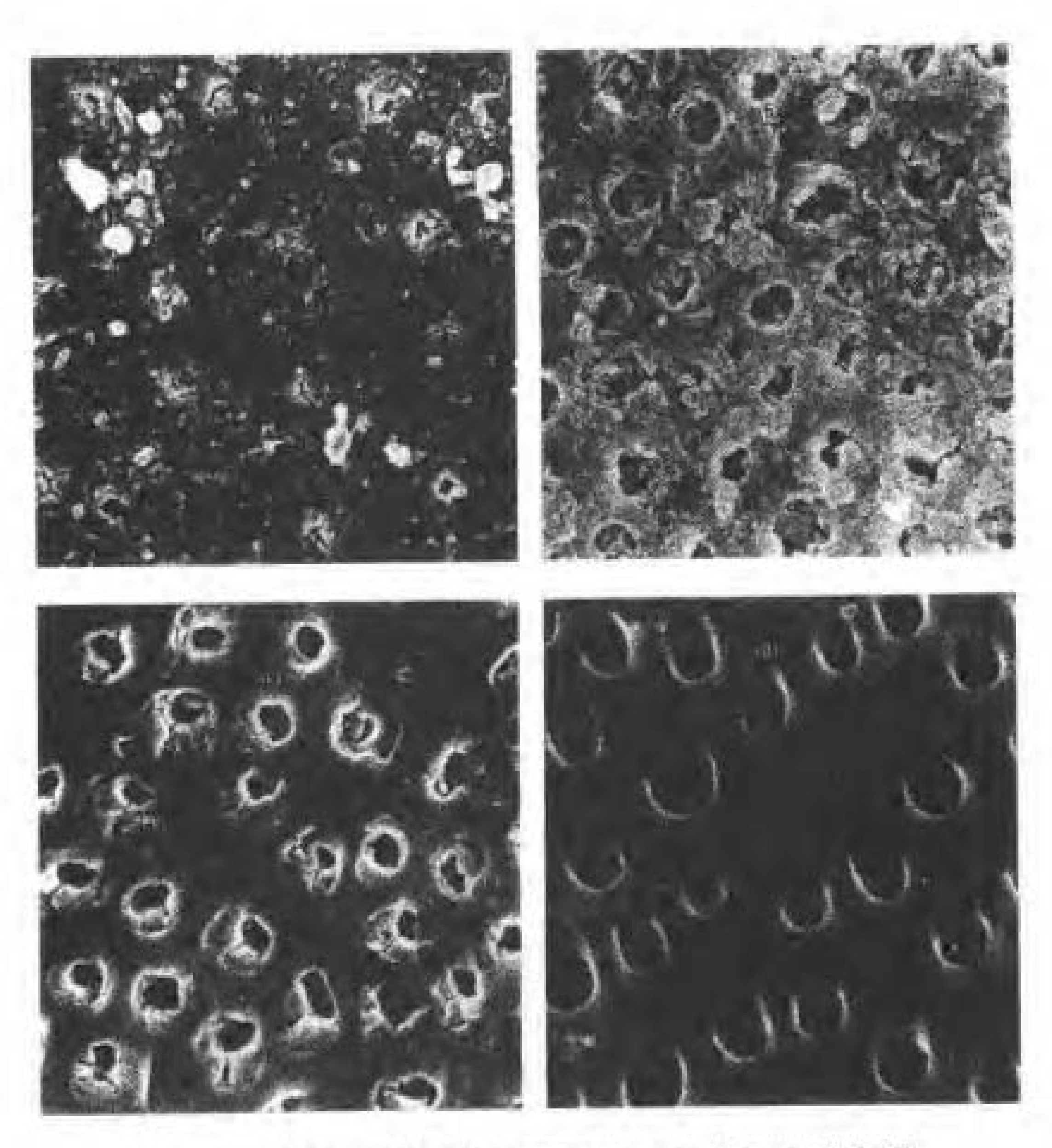


图 8-4 4 种商品化的表面预处理剂对污染层的影响：(a)二双胍；(b)马来酸-甲基丙烯酸羟乙酯；(c)EDTA；(d)2.5%硝酸/草酸铝

处理方法也不像在牙釉质上实现酸蚀粘合那样可靠，专业人员决不认为使用它们就可以放弃机械固位型窝洞的制备。

70 年代后期报道了第一代牙本质粘合体系，此体系能再生并足以取消用以机械固位的窝洞。Nakabayashi(1984)报道了第一个基于甲基丙烯酸甲酯，以三丁基硼烷作为引发剂和 4-甲基丙烯酰氧乙基偏苯三酸酐酯作为键合共聚单体的体系。将甲基丙烯酸甲酯置于污染层完整的牙本质切面上。单体通过污染层扩散进入牙本质，三丁基硼烷在含水的环境中分裂成丁基自由基，丁基自由基接枝到胶原分子上并引发甲基丙烯酸甲酯的聚合反应(Kojima 等，1983)。4-甲基丙烯酰氧乙基偏苯三酸酐酯是由甲基丙烯酸替代了苯三羧酸酐，苯三羧酸酐水解生成苯三羧酸与钙的螯合物，螯合作用增大了生成的甲基丙烯酸

甲酯链之间的键合，同时增加最终丙烯酸/牙本质复合层的接枝和交联密度。牙本质和其污染层被包埋在疏水树脂中，并通过厌氧共聚作用与固化的复合修复材料键合。键的强度很高(拉伸为 20MPa)，并极抗水解。

• p. 300 •

牙本质的镶嵌在戊二醛/甲基丙烯酸羟乙酯体系中达到了进一步改进。该体系中，等摩尔数的戊二醛和甲基丙烯酸羟乙酯置于已由乙二胺四乙酸溶液消除污染层的牙本质上，参见图 8-4c(Asmussen 和 Munksgaard，1985)。戊二醛/甲基丙烯酸羟乙酯复合物渗入牙本质小管深达 300 余微米处，虽然大多数渗透物富集在牙本质的表层 20μm 处(图 8-5)。胶原与戊二醛以及甲基丙烯酸羟乙酯的羟基与戊二醛之间都存在一些反应，其结果是牙本质表面被亲水的光固化单体很好地润湿。无填料的树脂作为中间层被置于处理过的表面上，在亲水的甲基丙烯酸羟乙酯和疏水复合树脂间形成梯度桥联。复合树脂修复材料、桥联树脂及甲基丙烯酸羟乙酯/戊二醛复合物最后靠使用双酮/胺光引发剂一起光固化。这又可获得强粘合，且非常耐酸。可以证明该体系能很好地保护牙釉质和牙本质之间的脆弱界面，这种保护是通过其沿着两者之间空隙的扩散，以及随后沿着牙本质小管和牙釉质棱柱周围蛋白质的外壁向外扩散来实现的。

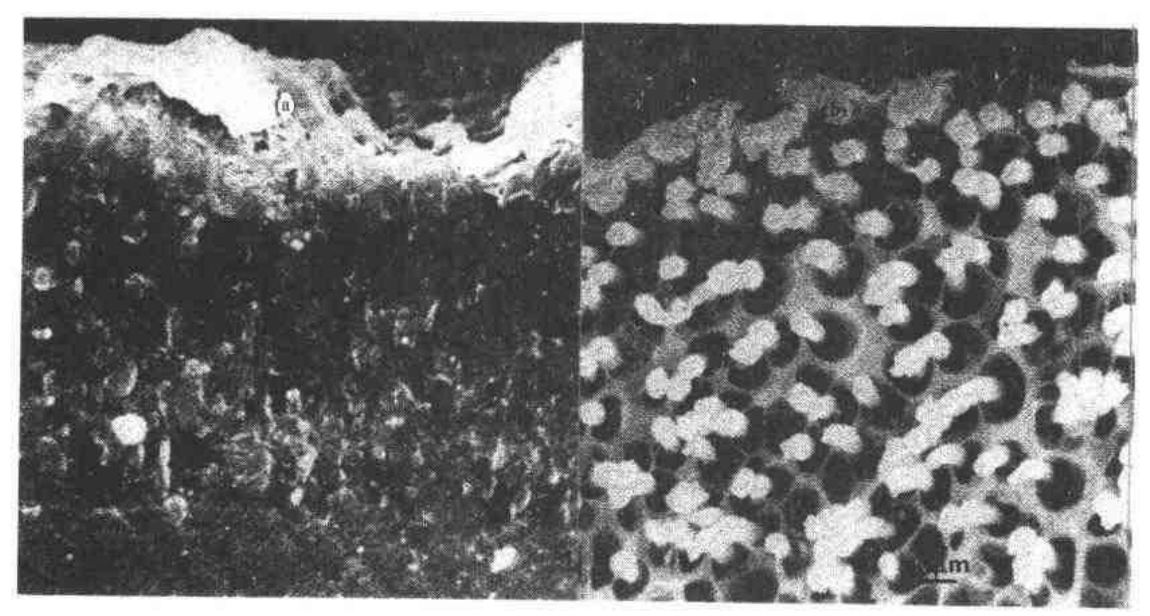


图 8-5　(a)新鲜切割牙本质显露在切割表面下的蛋白质的热变性层；(b)经戊二醛/甲基丙烯酸羟乙酯处理的牙本质在经 EDTA 清洁后显露出聚甲基丙烯酸羟乙酯的突进入(a)图所示牙本质表层的小管中

仍未解决的问题是是否除去污染层会更好，这样可迅速进入牙本质小管；或保持污染层完整，以利用它作为堵塞切割小管的基础。基于两方面假设而成功的粘合剂均存在。一方面，污染层保持完整并通过二双胍处理与其下的牙本质交联(图 8-4a)；然后稳定后的整体用亲水的磷酸丙烯酸树脂和丙烯酸交联剂渗透，使用蓝光固化以促进所有渗透物形成凝胶。表面过量的交联剂的作用是把渗透物的表面经蓝光固化引发的化学交联而接合到复合树脂修复体上。

另一体系使用甲基丙烯酸羟乙酯和马来酸混合物、酒精和水溶解污染层(Aarsen 和 Oxman，1988)。

然后，这种溶液在空气中干燥，沿着表面产生再沉积的磷酸盐、蛋白质和丙烯酸以及马来酸单体的硬壳沉积层(图 8-4b)。随后采用甲基丙烯酸羟乙酯和 BIS-GMA 混合物浸渗该混合硬壳层。

· p. 301 ·

浸渗后的硬壳层用蓝光固化，这样包裹住牙本质外层，为丙烯酸树脂的化学键结提供支持位点。

许多情况采用的极端方法是用 2.5%的硝酸除去污染层。由此暴露出牙本质小管和除去牙本质外层 20μm 内的矿化物，最后只剩下胶状胶原基质(图 8-4d)。使用亲水单体的丙酮溶液，如 N-苯基甘氨酸甲基丙烯酸盐丙酮溶液，浸透这层胶原基质。然后，甲基丙烯酸羟乙酯/BIS-GMA 层聚合到这层处理过的表面上，这样，又一次在修复体和复合树脂材料之间获得焊接样密封。

多层复合树脂材料与牙本质的粘合，宽度约在 120μm 左右，带来测试方面的问题。粘合强度测试的夹具设计非常重要，因为最大应力的位置可能完全不同，因此粘合区内最大应力下的底层也不一样。

牙本质浸透层和复合树脂的断裂韧性很小，断裂韧性值 K_{IC}在 2Mn · $m^{-3/2}$左右。但是，无填料的甲基丙烯酸羟乙酯/BIS-GMA 层的韧性值 K_{IC}更小，在0.8Mn · $m^{-3/2}$左右。

8.4.3 夹层技术

可以看到粘固剂类的牙本质粘合剂的粘合比复合树脂粘合促进剂产生的粘合要弱得多(表 8-1)，尽管玻璃离子粘固剂的确释放出氟化物。虽然氟化物的防龋性质众所周知，但其由粘接用粘固剂释放出来的效果还有待证实。期望从粘接用粘固剂中释放出的氟化物具有防龋效果，由此发展了夹层技术，其中粘接用粘固剂与牙本质粘结，复合树脂再与固化的粘固剂粘结。最初设想酸蚀粘固剂可改善复合树脂与粘固剂之间的粘合强度(McLean 等，1985)，但是，粘固剂被酸破坏，并发生修复体边缘渗漏进入牙髓。在刚固化的牙本质表面使用牙本质粘合剂可获得复合树脂与粘固剂间的最佳粘结(Causton 和 Sefton，1989)。将光固化玻璃离子粘固剂与马来酸/甲基丙烯酸羟乙酯牙本质粘合剂结合，获得的剪切粘合强度达 10.3MPa(表 8-1)。这项技术的有用性取决于暴露的修复体边缘所含氟化物的长期防龋作用的有效性。由树脂基牙本质粘合剂提供给牙本质的保护或许说明除非很深的窝洞，夹层技术的效果是很小的。

8.5 参考文献

Aarsen, S.M., Oxman, J.D. (1988), *U.S. Patent 4719149*.

Adams, J.S. (1987), *Otolaryngol. Clin. North Am. 20*, 913–930.

Asmussen, E., Munksgaard, E.C. (1985), *Int. Dent. J. 35*, 160–165.

Avery, B.S., Ord, R.A. (1982), *Brit. J. Oral Surg. 20*, 84–95.

Baxter, T.J., O'Brien, B.M., Henderson, P.N. (1972), *Brit. J. Surg. 59*, 617–622.

Bhaskar, S.N., Frish, J. (1968), *J.A.D.A. 77*, 831–835.

Bohler, N., Bosch, P., Sandbach, G., et al. (1977), *Unfallheilkunde 80*, 501–506.

Bowen, R.L., Cobb, E.N., Rapson, J.E. (1982), *J. Dent. 61*, 1070–1076.

Brannstrom, M., Nyborg, H. (1971), *Swed. Dent. J. 64*, 149–153.

Buonocore, M.G. (1955), *J. Dent. Res. 34*, 849–853.

Calamia, J.R. (1985), *Quintessence Int. 16*, 5–12.

Causton, B.E. (1981), *Biomaterials 2*, 112–115.

Causton, B.E. (1982), in: *Biocompatibility of Dental Materials Vol. 2*. Boca Raton: C.R.C. Press, pp. 125–141.

Causton, B.E., Sefton, J. (1989), *Brit. Dent. J. 167*, 308–311.

Coover, H.W., Joyner, F.B., Shearer, N.H., Wickert, T.H. (1959), *Soc. of Plast. Engineers J. 15*, 413–416.

Cox, C.F., Keall, C.L., Keal, H.J., Ostro, E., Bergenholtz, G. (1987), *J. Prosthet. Dent. 57*, 1–8.

Cronkite, E.P., Lozner, E.L., Dearer, J.M. (1944), *J.A.M.A. 124*, 976–978.

Davis, D.M., Waters, N.E (1987), *J. Dent. Res. 66*, 1128–1133.

Epstein, G.H., Weisman, R.A., Zwillenberg, S., et al. (1986), *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 95*, 40–45.

Feilzer, A.J., De Gee, A.J., Davidson, C.L. (1989), *J. Dent. Res. 68*, 48–50.

Feldman, M.D., Sataloff, R.T., Choi, H.Y., Ballas, S.K. (1988), *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 114*, 182–186.

Galil, K.A., Schofield, I.D., Wright, G.Z. (1984), *Can Dent. Assoc. J. 50*, 565–569.

Gillman, T. (1958), *Med. Proc. 4*, 751–765.

Gregory, E.W., Schaberg, S.J. (1986), *J. Oral Maxillofac. Surg. 44*, 171–176.

Ilavsky, M. (1982), *Macromolecules 15*, 782.

Kojima, K., Iguchi, S., Kajima, Y., Yoshikuni, M. (1983), *J. Appl. Pol. Sci. 28*, 87–95.

Kuderna, H., Matras, H. (1975), *Wien. Klin. Wochenschr. 87*, 495.

Lehman, R.A.W., Hayes, G.J., Martins, A.N. (1966), *Arch. of Surg. 93*, 447, 451.

Lilius, P. (1987), *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. 21*, 245–248.

Masuhara, E. (1983), *Dtsch. Zahnarzt 37*, 155–159.

Matras, H. (1985), *J. Oral Maxillofac. Surg. 43*, 605–611.

McLean, J.W., Gasser, O. (1985), *Quintessence Int. 16*, 333–343.

McLean, J.W., Powis, D.R., Prosser, M.J., Wilson, A.D. (1985), *Br. Dent. J. 158*, 410–414.

Muller, G., Laine, J.P., Fenyo, J.C. (1979), *J. Polym. Sci.: Polym. Chem. Ed. 17*, 659–672.

Nakabayashi, N. (1984), *C.R.C. Crit. Rev. Biocompat. 1*, 25–52.

Pani, K.C., Gladieux, G., Brandes, G., Kulkarni, R.K., Leonard, F. (1968), *Surgery 63*, 481–485.

Prosser, H.J., Powis, D.R., Wilson, A.D. (1986), *J. Dent. Res. 65*, 146–148.

Ruyter, I.E. (1987), in: *Adhesion, Its Theory and Practice in Restorative Dentistry*. London: Current Medical Literature Ltd., p. 11.

von Seelich, T., Redl, H. (1979), *Dtsch. Z. Mund. Kiefer. Gesichts. Chir. 3*, 225.

Siedentop, K.H., Harris, D.M., Sanchez, B. (1985), *Laryngoscope 95*, 1074–1076.

Smith, D.C. (1971), *J. Can. Dent. Assoc. 37*, 1–8.

Stansbury, J.W., Brauer, G.M., Antonucci, J.M. (1983), *J. Dent. Res. 62*, 191.

Tedrick, R.T., Warner, E.D. (1944), *Surgery 15*, 90–95.

Vibe, P., Pless, J. (1983), *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. 17*, 263–264.

Westaby, S. (1980), *Annal. R. Coll. Surg. Engl. 62*, 129–132.

Wilson, A.D., Kent. B.E. (1973), *Brit. Patent 1316129*.

Young, J.Z., Medawar, P.B. (1940), *Lancet 239*, 126.

9 植入传感器用高分子包封材料的选择、性能和粘合

W. M. Reichert

Department of Biomedical Engineering and NSF/ERC for Emerging

Cardiovascular Technologies, Duke University, Durham, NC, U. S. A.

S. S. Saavedra

Department of Chemistry, University of Arizona, Tucson, AZ, U. S. A.

(林思聪 译 宋心田 校)

目 录

9.1 引言 ······ 260

9.2 包封问题的性质 ······ 260

9.3 聚合物包封料 ······ 262

9.3.1 环氧树脂 ······ 264

9.3.2 聚有机硅氧烷 ······ 265

9.3.3 聚氨酯 ······ 267

9.3.4 聚四氟乙烯 ······ 268

9.3.5 聚酰亚胺 ······ 268

9.3.6 聚对亚二甲苯 ······ 269

9.4 粘合 ······ 270

9.4.1 润湿 ······ 270

9.4.2 表面处理 ······ 273

9.4.3 粘合促进剂 ······ 274

9.5 透湿性和气密性 ······ 276

9.6 传感器包封类型 ······ 279

9.7 植入传感器的生物相容性 ······ 281

9.7.1 植入传感器的身体反应 ······ 281

9.7.2 提高生物相容性的聚合物表面处理 ······ 282

9.8 传感器体内转导作用 ······ 285

9.8.1 身体反应对传感器性能的影响 ······ 285

9.8.2 传感器转导器的抗污修饰 ······ 285

9.9 结论 ······ 288

9.10 致谢 ······ 288

9.11 参考文献 ······ 289

符号与缩语表

A	膜面积
D	扩散系数
E_p	活化能
L	膜厚度
n	聚合度
N	通量
P	渗透率
P_0	渗透率比例常数
R	气体常数
R	有机官能团
S	溶解度
T	温度
t	时间
T_g	玻璃化转变温度
T_m	熔点
V	膜体积
X	可水解基团
γ,γ_c	表面张力,临界表面张力
θ	接触角
π	蒸气压
APA	藻酸盐-聚赖氨酸-藻酸盐
CA	纤维素乙酸酯
ChemFET	化学场效应晶体管
DDS	二甲基二氯硅烷
DMSO	二甲硅氧烷
FET	场效应晶体管
ISFET	离子选择场效应晶体管
MATS	甲基三乙酰氧基硅烷
ODA	氧联双苯胺
OMCTS	八甲基环四硅氧烷
PDMSO	聚二甲硅氧烷
PEO	聚氧乙烯
PG	前列腺素
PHEMA	聚甲基丙烯酸羟乙酯
PHFET	pH 值敏感场效应晶体管
PMDA	均苯四酸二酐
PMMA	聚甲基丙烯酸甲酯
PTFE	聚四氟乙烯

PVA	聚乙烯醇
PVC	聚氯乙烯
PVP	聚乙烯吡咯烷酮
RTV	室温硫化
UV	紫外

• p. 305 •

9.1 引　　言

固态装置需要包封，尤其对那些长期暴露在某一化学环境中的装置包封，一直被认为是使用中的突出问题之一(Poije-Kamloth 等，1989)。

随着平面石印制造技术的发展，导致不断变小，更紧凑装置生产的微电子工业已得到了迅猛的增长(Seapphim 等，1989)。这一技术适合于植入的最好例子是多管道微电极和化学场效应晶体管。此外，还有大量的光学、重量分析、热及电化学传感器，基本上已被分析及电化学家们精制到实用阶段。上述电极和传感器的设计、制造及操作在文献中已被广泛讨论(Anderson 等，1989；Turner 等，1987；Janata，1989)。

实质上，所有微电极或传感器能被制成足够小、灵敏并对敏锐的短期的侧向快速响应，许多显示出可供经常、长期应用的潜力。通常假定生物相容性包封材料已经或将通过材料与组织和血液的接触测试来鉴定。然而作为可植入微装置包封的恰当的生物相容性材料的使用却被这样一个事实所困扰：许多设计为植入的微装置由于长期暴露在盐溶液不能幸存而不能进行到活体内测试阶段。事实上，所有微装置当试图长期应用于生理环境中时最终都遭到失败。

许多与可植入微电极和微传感器一起使用的包封和引线材料已经直接从成功的起搏器设计中采纳过来(Barold，1985)。心脏起搏器通过将电子器件放在坚硬的钛壳中包裹起来，而感应引线被包在柔软的聚合物护套中，通常用硅橡胶或聚氨酯。自封闭的引线连接管被灌进医用级环氧树脂中，在钛壳体中的电子和聚合物护套中的引线之间形成一个近乎气密的导管。然而，金属壳里的气包封通常与可植入传感器的尺寸、加工要求不相容。由于这些原因，非气密性聚合物包封材料看起来成为微装置探针和传感器的可选材料。大多数装置的失败都能直接追溯到包封材料的使用上(Ko，1985)。

本章综述了当前使用的聚合物包封材料的有关性质，讨论了表面预备、粘接和水蒸气传输的作用，适于可植入微探针和传感器包封的应用技术，以及二氧化硅和氮化硅的交替超薄膜也进行了综述。最后，由于许多可植入微装置有不能被包封材料覆盖的区域(即敏感区域暴露在环境中)，所以对暴露表面在与组织和/或体液接触时导致的污染情况以及对减轻转换器污染的表面处理也一起进行了讨论。

• p. 306 •

9.2　包封问题的性质

与工程师谈论可植入微电子装置，很自然地，我发现人们对这种装置能为病人做什么，以及对该系统的设计有极大的兴趣。但对微电子植入实现的工艺不感到好奇，只是对整个装置如何包装有点关心。使其与体液隔离被普遍认为是包封中的一个小问题。但是，从已有的大量文献来看，关于这个课题，并非如人们所想的那样简单，仍涉及大量的工业专门技术。对此 Donaldson 有更多的研究。(Donaldson，1976)。

大约 15 年前 Donaldson(1976)对开发包封材料提出了强劲的挑战，即： 1)无限地耐

水和离子，2)尽可能地轻和坚实，3)经受住高电场，4)无毒和生物相容的，5)可消毒的，6)非腐蚀性的，不降解和化学惰性的，7)对其底下的电路系统提供力学保护。这一挑战反过来引起了80年代中期描述各研究人员有关传感器包封材料经验的几篇文章的出现。其中最杰出的有Boretos(1980)，Ko和Spear(1983)，Ko(1985)，Bowman和Meindel(1986)，Eberhart(1985)，Kazacos等(1985)及Regnault和Picciolo(1987)。从以上综述中，以下准则贯穿于传感器包封的文献中。

——固态微装置失败的主要方式在于离子和水通过包封材料侵入到导体表面，在导体表面和基质的初始侵蚀之间形成短路。

——空隙，裂缝和弱粘合大大加速了水侵入包封材料中。

——通常，不存在适于所有应用的最佳包封材料或包封技术。

——虽然有大量的生物相容性材料存在，但是作为微装置的最佳生物相容性包封材料还未确定。

——经济的微装置制造的主要制约因素是劳动强度，聚合物包封材料的手工应用。

——包封材料只是减缓，而不是阻止水和离子渗入到基质，并且气密性也只是一个相对的术语。

——玻璃，陶瓷和自钝化金属的坚硬外壳显示出抗蚀性、水和离子不透性和化学稳定性。

——金属，陶瓷，玻璃外壳的刚性，缺乏合适的处理技术以及尺寸/重量粒大，基本上决定了非气密性聚合物包封材料的使用，尽管聚合物很易吸收和传送水。

——热固性环氧(树脂)尽管存在着吸水，固化收缩和环境应力断裂问题仍然是最广泛使用的聚合物包封材料。

——医用级硅橡胶比环氧树脂对许多基质有更强的粘合性能，且有很好的生物相容性，可作为短期使用的软包封材料，但是它们在水溶液环境中会显著溶胀，且易传输水蒸气。

• p. 307 •

——薄层的蒸气沉积、热生长，或喷镀包封材料(例如，聚对亚二甲苯C，二氧化硅，或氮化硅)与当前的制造工艺相一致，并且能用来增加柔性和生物相容的聚合物叠层的耐水性。

——固态微电极和微传感器具有很大的吸引力，因为它们能采用当前的石印技术被大量生产(直到包封阶段)。

——电化学离子选择电极和光纤传感器由于它们能被包封在玻璃毛细管中或者对电气干扰不敏感而具有吸引力。

——解决了包封问题尚不能解决所有化学选择性或亲和粘合层在活体内受到污染，并最终失去其检测被分析物浓度的能力的问题。

由于目前还没有单个生物材料全部满足Donaldson的7条标准，看起来包封问题的解决在于以下4种方法之一： 1)选择当前微装置制造中使用的看起来有足够的生物相容性及水和离子的不渗透性的材料， 2)选择具有适当的介电性，不透水性及操作特性的生物相容性材料， 3)改良当前材料，或开发新型材料，使满足适当标准， 4)使用两种材料层压制件，一种为生物相容性外层，另一为介电的，耐水和离子的，但不必有最佳生物相

容性的底层。对后面一种情况，如果介电层很薄、很轻，并能与生物相容性外层和下面的基质强烈粘合，那么将会得到较好的结果。

9.3 聚合物包封料

生物医用高分子已经在电子学包封领域得到了许多应用：作为保护涂料、包封材料和密封剂。但是具有低吸水率、对所有表面完全化学粘合、高温稳定和低线性膨胀的理想材料并不存在(Ko，1985)。

表 9-1 包封剂的物理性能

聚合物包封剂	一般特征	机械性能	对固体基质的粘合	热和电性能	降解和耐化学侵蚀性
环氧树脂(胺固化双酚 A)	不透明至半透明、玻璃状、交联、双组分粘合剂；很适于封装；固化时收缩；是极性聚合物吸水	T_g 约 120℃硬，刚性热固性，机械强度优良；断裂时，百分伸长率很低	对氧化的金属表面、金属氧化物陶瓷和玻璃的粘合好，对极性高聚物的粘合较好	热传导和热膨胀系数低；体积电阻率高；介电常数和介电损耗较低	玻璃填充系统在 150～200℃下稳定，在太阳光下轻微降解，易受环境应力开裂；酸、碱和有机溶剂轻微侵蚀
特氟隆(聚四氟乙烯)	不透明至半透明、蜡状、致密、高结晶热塑性树脂；加工温度很高；化学惰性，非极性，不吸水	T_g 约 126℃ T_m 约 325℃软而坚韧的热塑性；摩擦系数很小，须经冷加工	对所有表面没有氧化基质的粘合性很差	热传导和热膨胀系数低；体积电阻率很高，介电常数和介电损耗很低	至 290℃下稳定，太阳光下不降解，高度耐酸、碱和有机溶剂；尚不知室温下的有机溶剂
卡普顿(聚酰亚胺)	不透明，非结晶，硬的热固性热塑料，适合于旋转浇铸；极性聚合物吸水	T_g 250～300℃硬，稍坚韧，热稳定性热塑料	对氧化的金属表面粘合好；对陶瓷，玻璃，极性高聚物粘性较好	热传导和热膨胀系数低；体积电阻率高；介电常数和介电损耗较低	至 500℃下短期稳定，耐光照，耐酸，受碱侵蚀，很耐有机溶剂
聚氨酯橡胶	不透明至半透明，双组分粘合剂或溶剂浇铸弹性体，化学或物理交联，耐撞击和耐磨。极性高聚物——吸水	T_g 约 －25 至 －35℃弹性至硬橡胶低温下保持弹性；耐磨性差。摩擦系数小	对氧化的金属表面金属氧化物陶瓷、玻璃的粘合好；对极性高聚物的粘性较好	热传导和热膨胀系数低；体积电阻率高；介电常数和介电损耗较低	至 120℃下稳定，光照稍有侵蚀，耐酸、碱不太好，在很多有机溶剂中溶胀或溶解
硅橡胶(硫化聚二甲基硅氧烷)	半透明至清澈透明，单或双组分粘合剂，很适于封装，极性主链；非极性支链基团吸收少量水	T_g 约 －50 至 －120℃弹性橡胶，机械强度差，在低温下保持弹性	对玻璃的粘合性很好；对氧化的金属表面、金属氧化物、陶瓷的粘性好，对极性高聚物粘合尚好	热传导和热膨胀系数低；体积电阻率高，介电常数低，介电损耗很低	200～300℃下稳定，耐光照耐酸较好，易受碱的侵蚀在很多有机溶剂中溶胀
聚对亚二甲苯	透明、硬、高结晶度、蒸汽沉积包封剂、分子量很高；非极性高聚物——吸收少量水	T_m 约 380℃ T_g 约 80 至 100℃，硬较坚韧热塑料，耐磨、摩擦系数小	通常对金属和陶瓷的粘合差，对聚合物的粘合中等至差，建议用硅烷处理	热传导和热膨胀系数低，体积电阻率很高、较低的介电常数和介电损耗	耐酸，150℃以下不溶于有剂溶剂；无更多其它信息

· p. 309 ·

敏感装置在重量、尺寸和加工的要求，刺激了对与当前传感器工艺一致的聚合物包封材料的寻找。此外，可植入装置要求所制备的包封材料在原始材料的纯度、催化剂的选择，以及加工和包装过程要特别小心。除环氧树脂和硅橡胶外，在这方面显示潜能的其它聚合物有聚氨酯、聚酰亚胺、聚对亚二甲苯及氟代乙烯类，主要是特氟隆（聚四氟乙烯）。表 9-1 和表 9-2 分别归纳了这些材料的物理和生物相容性特征。

· p. 310 ·

表 9-2　包封剂的生物性能

聚合物包封剂	血液相容性和吸附	致癌性和毒性	组织反应和细胞粘合	生物降解和损耗
环氧树脂	血液相容性极少报道，组分中包含不形成血栓的肝素和非离子洗涤剂，玻璃填料很易形成血栓	残留交联剂或添加剂的沥滤对组织有毒	组织相容性报道少；包括在长期植入的心脏起搏器和短期植入的脑组织硬膜下斑中	在原处溶胀，随时间而降解，应力裂口或磨损粒子引发炎症；吸收潮气随时间降低绝缘性能
特氟隆	极少粘附性血栓；可能生成栓子	有少数致癌病例报道，膨胀的特氟隆促使组织向内生长	无显著组织反应，无急性炎症，然而粉末状特氟隆引发轻微炎症，不粘附到组织滑液的片上	线缆绝缘会裂口并在体内降解；一般不会发生化学降解
聚氨酯	降低血栓生成；剪切诱发溶血；吸附蛋白；延长凝块时间；改变血液蛋白的酶的活性	能使老鼠致癌	聚酯聚氨酯能产生明显的组织反应，聚醚聚氨酯组织相容——生成薄的纤维性组织被膜	聚酯聚氨酯易水解，心脏起搏器导程中报道有微观表面裂口和金属诱发氧化
硅橡胶	生成血栓；吸收血中脂质	能刺激眼睛，催化剂残余可能有毒	好的组织相容性——纤维性包封对包封组织粘合性差，在乳房植入中有机硅转移和狭窄的纤维化，用在对组织粘合有疑问的地方	溶胀但在原处稳定，随时间而老化，在植入处周围的组织中发现细小的橡胶磨损粒子
聚对亚二甲苯	对血液泵无形成血栓表面	不当的加工能造成残留的氯化氢和其它有毒性降解产物	用于心脏起搏器的涂层、组织培养的基质和微电极的涂层，与硬膜下脑组织短期相容性	脆——弯曲时易裂，体内分层
聚酰亚胺	无报道	对耳蜗组织中度有毒	与硬膜下脑和耳蜗组织短期相容；在耳蜗组织中纤维性包封并中度炎症。	报道耳蜗植入机械损伤极小；容易吸潮气。

聚合物合成的有机化学可从 Lenz(1967)获得。聚合物的物理性质，合成和加工工艺在现代塑料大全(1990)和几本专业教材例如 Rodriquez(1982)中有所讨论。Rosato(1983)，Borctos(1973)及 Lee 和 Neville(1971)概述了在修复装置中使用的生物医用聚合物的加工、性能和使用。Williams(1981)，Leininger(1972)及最近的 Wilkins 和 Radford(1990)讨论了聚合物的生物相容性。Schmidt 和 Bell(1989)及 Wong(1988)综述了聚合物在电子学包封中的使用。粘接手册(Cagle，1972)对环氧树脂、硅橡胶、聚氨酯和聚酰亚胺粘合剂的使用技术进行了广泛讨论。另外有关可植入硅橡胶、环氧树脂和聚氨酯的有用讨

论可从 Frisch(1985),Winn 等(1989),Owen 和 Zone(1985),及 Lelah 和 Cooper(1986)中获得。聚对亚二甲苯和聚酰亚胺较少见到作为生物医用材料使用,有关它们的生物相容性信息仅限于几篇植入研究(Loeb 等,1977a;Haggerty 和 Lusted,1989),以及有关销售者提供的技术信息(Nova Tran Corporation,1990)。以下简要概括了表 9-1 和表 9-2 中所列的包封材料的物理和化学性能。读者可从上述引文中获得详细信息。下面讨论的各种聚合物的加工处理参见 18 卷。

9.3.1 环氧树脂

环氧树脂是含有反应性环氧端基 $-\overset{O}{\mathrm{C}-\!\!-\mathrm{C}}-$ 的低分子量聚醚。环氧树脂通过各种环氧反应剂或硬化剂从粘稠液体交联或固化成固态物质。固化环氧树脂对金属、玻璃、混凝土、塑料、木头和陶瓷显示很好的粘合性,有低到中等的固化收缩率(0.5%~4%),高的抗电性,良好的抗酸、碱、有机溶剂性,及良好的抗热降解性(在一些情况下大于 400℃)。这些性质使得环氧树脂可作为粘合剂、包封材料、层压板和缸封模型及复合材料使用。通常,室温固化环氧树脂比加热固化系统交联程度要低,显示较差的粘接性,不适于在极端条件下的应用。光学透明环氧树脂则作为光学元件的缸封材料使用。

• p. 311 •

虽然有几百种环氧树脂,但是标准环氧树脂是在碱催化下,双酚 A 和过量的环氧氯丙烷(反应 1)逐步增长聚合得到的。树脂保持较低的聚合度(即 n=0-20),这样它保持粘

epichlorohydrin + bisphenol A —NaOH, aq.→ diglycidyl ether of bisphenol A epoxy resin

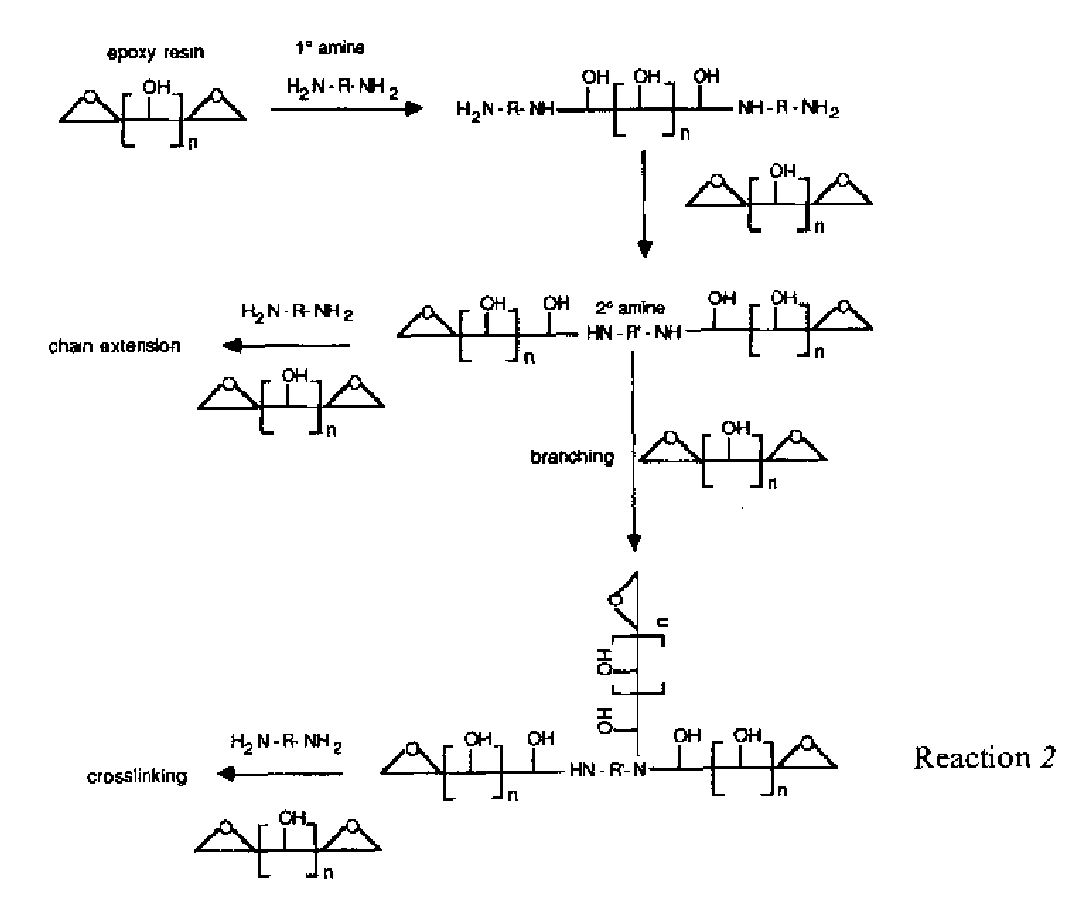
Reaction *1*

稠液体的性状。树脂能通过环氧端基或每个重复单元中的侧羟基之间被进一步聚合,或固化。环氧树脂的一个重要优点是固化反应除水外不产生其它副产物。脂肪族和芳香族二胺及酸酐通常被用作硬化剂(例如分别有二乙烯三胺、苯二胺和六氢化邻苯二甲酸酐)。脂肪胺尤其引人注目,因为环氧环与伯脂肪胺的亲核开环反应(反应 2)在环境湿气催化下进行,并且固化在室温下很易进行,而芳香胺固化剂的反应活性要低些,并且通常要求升高固化温度。

• p. 312 •

当固化导致支化的形成,以及随后导致链间交联时,环氧树脂的热固性被体现出来。例如,胺硬化剂的每个伯氨基实际上是双官能团的,能作为仲胺与第二个环氧基再进行反应,这样就形成了聚多官能团支化链(反应 2)。其它环氧固化剂有 Lewis 酸,如 BF_3、二羧酸,以及二羧酸的羧酸酐。然而,环氧基在 BF_3 催化下的直接均聚,或环氧树脂经二官能团羧酸的连接只能形成线性聚合物。另一方面,二酸酐是四官能团的。第一个预聚物通过一个侧羟基与酸酐反应,形成一个能随后与另一个预聚物的羟基或端环氧基反应的半酯。根据所选的固化剂、环氧树脂、期望工作时间(适用期)和期望反应程度,催化剂用量在 0.1%~0.5%这一基准范围内变化来引发和控制固化过程。一般催化剂包括有机酸的金

属盐、叔胺和季胺盐。廉价的填料如滑石，云母和玻璃纤维经常被加到环氧树脂中以降低产品成本，提高力学、热学、电学和耐磨耗性能，增加色彩、减小固化收缩程度。



医用级环氧树脂（例如，MedAdhere™，Promeon）是那些含有最低限度的潜在毒性并能渗滤到周围组织中去的添加剂的材料。脂肪胺固化双酚 A 系统在这点上很引人注目，因为它们只需要极少量的催化剂，并且在中等固化温度（例如 50～100℃）下很易产生坚硬的保形层。通过使用包含肝素，一种非离子聚醚洗涤剂（例如 Pluronic F-68™，Wyandotte 化学公司）和或尽量减少凝血酶原玻璃填料的使用，环氧树脂的抗血栓性也会增强。环氧树脂的生物医学应用包括骨头粘接、髋关节髁、假牙和牙齿填充，以及电子器件包封。

9.3.2 聚有机硅氧烷

聚硅氧烷是具有硅氧烷 —Si—O—Si— 骨架的材料。这些材料从低分子量的硅油和高分子量的硅生胶到交联的硅橡胶。硅氧烷由于它们从极冷到极高温度间一致的力学性能，抗老化性，低表面能，疏水性，良好的电绝缘性和化学及生理惰性而引人注意。硅氧烷弹性体（例如 Silastic®，Dow Corning）很强烈地粘合玻璃底物，对陶瓷和金属也显示良好的粘合性。硅氧烷被作为粘合剂，防渗漏剂，涂料，包封材料，电绝缘材料，成型膜片，垫片和O-圈（包封圈）使用。硅氧烷的透明性和低折光指数使它们在光学纤维中作为有用的覆盖层材料。

• p. 313 •

硅氧烷的基本前体是烷基氯硅烷，最重要的是二甲基二氯硅烷（DDS）。DDS 的碱催

化水解得到二甲基硅氧烷(DMSO),然后得八甲基环四硅氧烷(OMCTS),它在痕量酸或碱的存在下,进行开环聚合得到聚二甲基硅氧烷,或 PDMSO(反应 3)。PDMSO 型聚硅氧烷的独特性质来自于甲基侧链提供的低表面能和硅氧烷骨架的柔韧性。线性 PDMSO 聚合物典型地通过三种技术之一而交联成硅氧烷凝胶或弹性体,一种在室温下进行,另两种需要在加热条件下进行。

Reaction 3

室温固化硅橡胶来自单组分和两组分系统,存储在无水包装中(例如 Medical Adhesive A^{TM},Dow Corning)。将 PDMSO 和固化剂(例如甲基三乙酰氧基硅烷,MTAS)暴露在环境湿气中引发交联,并释放出乙酸之类的小分子(反应 4)。用来引发 RTV 系统固化的

Reaction 4

催化剂是胺类和羧酸金属盐。由过氧化物催化的热固化树脂(例如 MDX-4-4515 和 4-4516,Dow Corning)需要大约 1%的热分解性过氧化物(例如过氧化二氯苯甲酰)为热不稳定,过氧化物在加热时断裂成两个自由基。活性过氧化物自由基快速从侧甲基中夺取氢,这样在 PDMSO 链中产生了自由基,重新结合形成链间交联(反应 5)。交联程度受过氧化物浓度、温度和在 PDMSO 链中与单个甲基自由基重新组合的少量乙烯侧基的存在所控制。最后一项技术由一个双 PDMSO 成分组成,一个有轻微硅氢键取代,一个有轻微乙烯基取代。两组分在铂催化剂(~1ppm)的存在下混合,升高温度引发硅氢化反应,产生 1,2-亚乙基交联结构(反应 6)。

• p. 314 •

Reaction 5

Reaction 6

硅橡胶和硅凝胶是最广泛使用的植入类医用级聚合物，已发现用作粘合剂、包封材料、导管、支管、隔膜，以及大量的乳房、尿道、血管、上颌骨面部和矫形组织的替代部分。不幸的是，固化期间产生的分子有毒性和凝血性。室温固化和过氧化物固化系统需要后固化以除去残余溶剂，乙酸或过氧化物，而铂催化系统有无溶剂的优点，并且只需微量的催化剂。最后，固化的 PDMSO 本身缺乏足够的力学性能而不适于许多医学应用。玻璃（二氧化硅）很容易与硅氧烷基质形成共价键，因而以粉末或纤维的形式被加入来增加力学强度。虽然有适当的组织相容性，大部分与血液接触的硅氧烷都不含玻璃填料。

9.3.3 聚氨酯

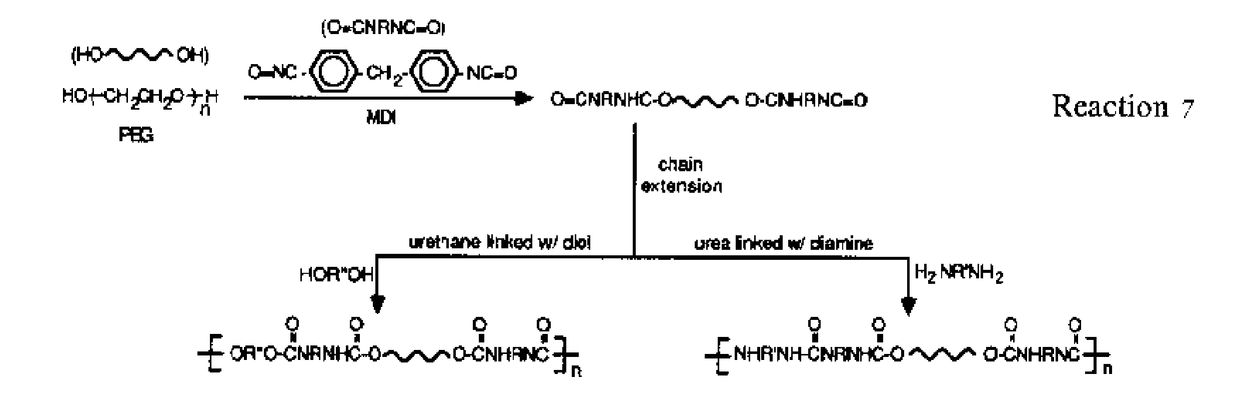
聚氨酯是含有氨酯键 —N(H)—C(=O)—O— 结构的材料，不过这种键在整个分子中占很小的成分，并且本质上表示不出它的物理或化学特性。聚氨酯涵盖广泛的柔性和刚性的热塑性或热固性，取决于它们的化学组成和化学或物理交联的程度。化学或物理形成的微泡制品代表了聚氨酯在成型、绝缘、缓冲垫层和包装上最大的商业应用。聚氨酯弹性体显示了拉伸性能、柔韧性，以及好的抗化学腐蚀、磨损和冷流的优良组合。虽然聚氨酯类对大多数聚合物、金属和陶瓷显示良好的粘合性，但这些聚合物室温下太柔韧而比不上更坚硬的环氧树脂粘合剂。然而，聚氨酯类良好的柔性使它们在低温下有优良的粘合性。

• p. 315 •

聚氨酯弹性体能通过二异氰酸酯与羟基封端的多元醇、或聚酯或聚醚直接缩合反应而制备。生物相容性聚氨酯主要采用两步法合成，首先是聚醚（例如聚乙二醇）与二异氰酸酯（例如亚甲基二异氰酸酯）的封端反应，其次是封端的多元醇通过二胺、二醇链或水连接起来（反应 7）。这些反应在有机溶剂中，在温和的条件下很容易进行。由于非极性的二异氰酸酯和极性的多元醇倾向于分离成疏水的硬段和亲水的软段[1]。这些聚合物产生物理交联而具有弹性体性质。聚氨酯也能用二醇、二胺、二元酸等进行化学交联。

嵌段聚氨酯的生物相容性归功于多元醇软段在水溶液环境中的表面优势。就地固化的热固性固化聚氨酯已经被作为骨胶、外科海绵、软组织替换、假牙和分离膜使用。热塑性聚氨酯已作为缝合、血管置换、分离膜、导管和隔膜使用。医用级聚氨酯包封材料能从完全反应的高分子量的溶解在极性有机溶剂如二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺或四氢呋喃（Biomer®，Ethicon）中的聚合物去掉溶剂后得到，或由低分子量羟基和异硫氰酸酯封端的预聚物（Biothane®，Caschem，Inc.）组成的双组分包封材料固化得到，可挤出的医用级聚氨

1）应该是聚氨酯与聚醚链段由于在极性上的悬殊差异而在聚集态上分离成微多相。——译者注



酯也是可用的。

9.3.4 聚四氟乙烯

聚四氟乙烯(PTFE),通常以 DuPont Teflon® 而知名,是一种具有重复单元 $-CF_2-CF_2-$ 的全氟代乙烯类聚合物。PTFE 由四氟乙烯气体通过自由基加聚反应合成(反应 8)。聚合通常在室温高压下乳液中进行,得到 PTFE 微粒产品。由氧化还原催化剂活化的水溶性过氧化物自由基通常用来引发聚合。PTFE 是高度结晶的,具有很低的表面能、介电常数和摩擦系数,并且具有在 $-200\sim250$℃间基本保持不变的力学性能。这些性能导致其极端疏水,特殊的抗化学性,自润滑,相对柔软而致密的热塑性,以致找不到室温下的溶剂,以及 327℃的极高熔点。因此 PTFE 不能通过常规溶剂或熔融技术加工。

$$CF_2{=}CF_2 \xrightarrow[\text{free radical initiator}]{R\cdot} R\text{-}CF_2\text{-}\dot{C}F_2 \xrightarrow[\text{propagation}]{CF_2{=}CF_2} R\text{-}CF_2\text{-}CF_2CF_2\dot{C}F_2 \xrightarrow{\text{ect.}} \overset{\text{PTFE}}{\left[CF_2\text{-}CF_2 \right]_n}$$

Reaction 8

PTFE 的固有柔性使它在被加热到熔点以上时能被压进模型中成形,然后固化。另一种方法是,乳化 PTFE 浆料可在室温附近挤压,或在 370℃下熔解而成。不经过高温熔解,由于其低表面能和摩擦系数,PTFE 对大多数材料的粘接性能很差。PTFE 中一个氟原子被 C_nF_{2n+1}取代(Teflon FEP)或 OC_nF_{2n+1}取代(Teflon PFA),从而改变晶体结构以降低加工温度,同时又保持相似的性能。氟塑料的普通用途是低摩擦,抗腐蚀和/或耐热膜或不磨损或少磨损、抗冲击或力学强度的元件。力学性能可通过加入玻璃纤维填料来增强。Teflon 产品极低的介电常数和介电损耗使得它们作为电绝缘体很吸引人,但是这一应用由于其粘合性差和苛刻的加工条件而受到限制。Teflon 具有很好的组织和血液相容性。Teflon 的生物医学应用包括心脏瓣膜,长入组织的多孔结构或织物、血管嫁接、软组织修复、缝合及导管。

9.3.5 聚酰亚胺

聚酰亚胺是通过酸酐与胺反应形成的具有酰亚胺键 $-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-\overset{R}{N}-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-$ 的材料,两种原料通常都是芳香族的。芳香族聚酰亚胺可以是交联的热固性也可以是线性热塑性的。然

而，刚性的芳酰亚胺基使得未交联聚酰亚胺显示极高的玻璃化温度和在有机溶剂中极差的溶解度，从而被认为是假热塑性材料。芳香类聚酰亚胺的主要特性是耐高温和耐溶剂，坚硬，良好的电绝缘性和高抗辐射性。聚酰亚胺强烈粘合金属，被用作电子设备和微电路的介电涂料，此外还用作需要耐高温、化学腐蚀、磨损和/或辐射的模制品、阻隔层和涂料。

普通聚酰亚胺是 DuPont Kapton®，它由均苯四酸二酐(PMDA)与氧联双苯胺(ODA)两步缩合制备。第一步缩合在稍升温条件下得到可溶性聚酰胺酸，在很高温度下的进一步缩合得到不溶性的聚酰亚胺(反应 9)。许多形成薄膜的聚酰亚胺是从生产商溶解在有机溶剂如 N-甲基吡咯烷酮中的聚酰胺酸获得的。溶剂模铸聚酰胺酸膜的固化通常包括约在 100℃的温度下预烘，以除去残留溶剂，然后在 200～250℃高温下烘烤以将聚酰胺酸转变成聚酰亚胺。因为酰亚胺化反应除水外不产生其它副产物，聚酰亚胺膜倾向于无空隙或疵点。虽然聚酰亚胺通常被用于包封可植入微电子探针和电极，但是这种材料的生物相容性没有太多报道，医用级聚酰亚胺本身还没有开发出来。

• p. 317 •

ODA

H_2N-⟨⟩-O-⟨⟩-NH_2 + PMDA $\xrightarrow[\text{mild heat}]{-H_2O}$ polyamic acid $\xrightarrow[\text{high heat}]{-H_2O}$ polyimide

Reaction 9

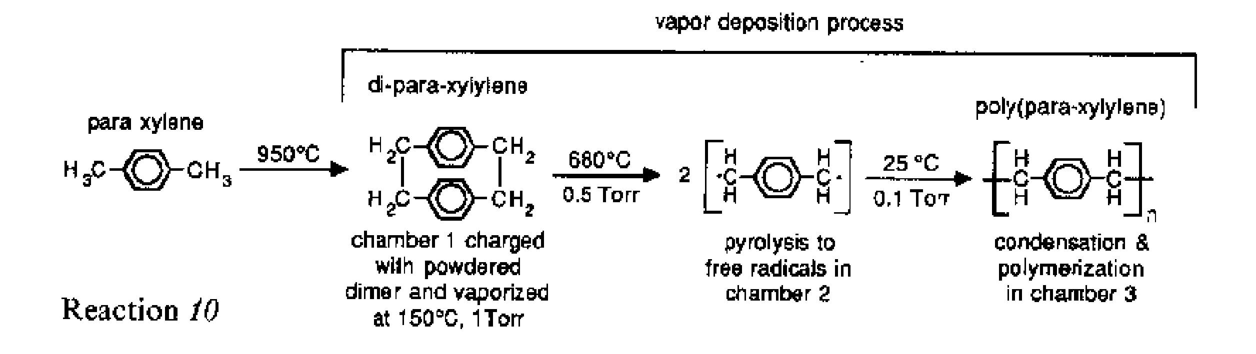
9.3.6 聚对亚二甲苯

聚对亚二甲苯是一系列具有 —CH_2—ϕ—CH_2— 重复单元的基于聚对亚二甲苯的聚合物的通用名，其中 ϕ 是苯环。单氯取代和对二氯取代苯环分别得到 Parylene C 和 D，而 Parylene N 指的是非取代的母体聚合物。所有三种聚对亚二甲苯都是从蒸气相经真空沉积，得到平滑、无针孔、透明和厚度为 0.1～10μm 的坚硬的涂料。聚对亚二甲苯是良好的电绝缘体，抗有机溶剂和酸，接近 Teflon 的摩擦系数，有优越的低透水性和透气性。聚对亚二甲苯主要用作能提供力学保护，抗侵蚀和潮气、润滑性和/或颗粒稳定性的保型涂料。在汽车、航空和计算机工业的应用包括作为电子和电机械元件、磁盘驱动器、数字显示器、压粉复合材料，以及小型定子和转子的涂料。三种聚对亚二甲苯中，Parylene C 具有最好的电、物理和透湿性的综合性能，而 Parylene D 有能经受较高使用温度的性能。Parylene C 的生物医学用途包括皮下针、修复元件、导管和可植入起搏器和探针的涂料。

• p. 318 •

二聚物起始原料，二对亚二甲苯，是通过对二甲苯(或其氯代类似物)在 950℃裂解形成的。蒸气沉积过程包括部分真空的三个室中依次进行 1)二聚体粉末在 150℃的蒸气化，2)蒸气化二聚体在 680℃分解为两个二官能团的对亚二甲苯自由基，3)25℃下自由基在固体表面凝结，自发结合而形成完全线性的高度结晶的聚合物(反应 10)。生成物薄膜不含残留溶剂或添加剂，基本无空隙。由于自由基的高速运动，沉积不是线型排列而是均匀沉积成膜的，甚至在表面上有尖锐的棱和深深的裂缝也是如此。然而，由于自由基单体只

能与自己反应，聚对亚二甲苯不能与裸露表面形成化学键，因此不经过表面预处理其粘合性是较弱的。



9.4 粘　　合

在接头暴露的正常操作环境中，粘合组分的性质可能会快速变坏。对粘合科学家来说，粘合接头最有害的环境之一是水(Kinlock，1979)。

如果没有粘合，或者粘合失败，那么水将在界面上积累而使装置损坏(Allen 等，1983)。

列于表 9-1 和表 9-2 的聚合物被用作包封材料，因为它们形成具有高体积电阻系数和低介电常数、介电损耗和热膨胀系数的粘合薄膜。在某种程度上，这些聚合物也抗湿气侵入和化学侵蚀。Teflon 和 Parylene 在这点上尤其显著。此外，这些材料显示出化学稳定性、生物相容性、无毒性和可消毒性，使得它们能够作为长期植入微装置包封材料的候选者。不幸的是，最好的两个候选者，Teflon 和 Parylene C 基本上不粘合任何东西或显示很差的粘附性。另一方面，环氧树脂、聚氨酯、聚酰亚胺和硅橡胶，作为商业上可得的粘合剂很容易应用到各种基质上。良好粘合的关键部分是表面润湿、粘合剂和底物间的化学相似性，以及表面处理(参见 18 卷)。

环氧树脂、有机硅和聚氨酯对金属、玻璃、陶瓷和聚合物的粘合文献中均有记载(Cagle，1972；Houwink 和 Salomon，1965；Noll，1968；Patrick，1969)。Wilson(1981)和 Grunze 等(1988)讨论了聚酰亚胺对金属的粘合。Barker 等(1981)讨论了氟塑料的粘合。Loeb 等(1977b)，Bowman 和 Meindl(1986)，Charison 等(1989)和 Nova Tran(1990)经验地讨论了 Parylene 的粘合特性。Boretos(1973)一般性地讨论了生物医用聚合物的粘合。

9.4.1 润湿

液体或固体的表面张力 γ 是和不同相保持界面接触所需能量的一种量度。一些液体和固体在空气中测量的表面张力列于表 9-3。众所周知，表面张力较低的液体将展开并润湿表面张力较高的固体基质。液体能展开是因为保持基质-空气接触所需的能量大于同时保持基质-液体和液体-空气接触所需的能量。液体对某给定固体的一种首选简单测量方法是接触角 θ：定义为一滴液体与固体表面所形成的角(图 9-1)。如果液体润湿表面，那么液滴至少在一定程度上展开，且接触角小于 90°。0°接触角意味着液体无限制地展开，表面

被完全润湿，液体成珠状。接触角大于90°则被认为是不润湿的。

表 9-3　某些液体和固体的表面张力

高温液体(20℃)	γ (mN/m)	聚合物(20℃)	γ (mN/m)	盐金属氧化物和金属	γ (mN/m)
异丙烷	11	聚二甲硅氧烷	20.4−21.1	氯化钠(801℃)	114
正己烷	18~19	聚四氟乙烯	24	玻璃(1000℃)	250
二甲硅氧烷	19	聚三氟乙烯	27	铅(900℃)	700
正辛烷	22	聚乙烯	33.7−36.8	三氧化二铝(2080℃)	700
四氯化碳	27	聚氟乙烯	38.4	银(970℃)	800
		聚乙烯醇	37	金(1070℃)	1000
正十六烷	27~28	聚酰亚胺(固化)[b]	37.7	铜(1130℃)	1100
苯	29	聚氨酯[c]	36.3−39	铂(1770℃)	1865
环氧(未固化)[a]	30~47	聚苯乙烯	39.3−40.7		
碘甲烷	51	聚酰亚胺(未固化)[b]	41		
巯基乙二醇	54	聚甲基丙烯酸甲酯	41.1		
甲酰胺	58	聚氯乙烯	41.9		
甘油	63~64	聚对苯二甲酸乙二酯	44.6		
水	73	聚对苯二甲酸酯			
		聚亚乙烯基二氯	45.4		
		环氧树脂(固化)[d]	47		

a　diglycidyl ether of bisphenol A; b　Kapton; c　segmented poly(ether urethane); d　amine cured diglycidyl ether of bisphenol A. Houwink 和 Solomon(1965), Lelah 和 Cooper(1986)及聚合物手册(1989).

资料来源:Sources

• p.319 •

固体的临界表面张力 γ_c 是液体能完全润湿固体时的表面张力(图 9-1)。通常，固体的表面张力越低，相应的临界表面张力也越低。几种聚合物的临界表面张力列于表 9-4。这种准热力学量只对属于室温液体范围的低能表面才有用，对高表面能固体无物理意义。在

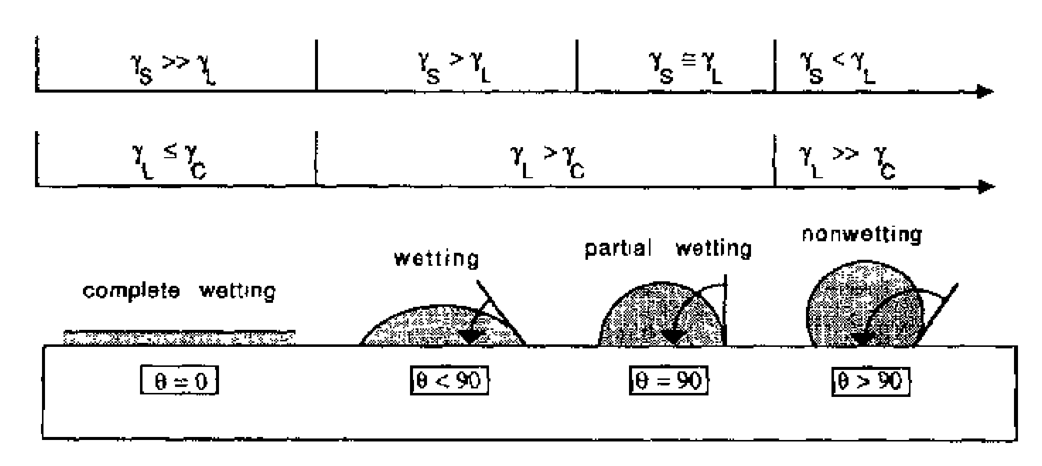


图 9-1　表明表面润湿接触角、基质和液体表面张力、间关系及临界表面张力的示意图

一级近似上，固体的临界表面张力是表面极性的一种量度(因为用来测量它们的液体的表面张力随极性增加而增加)。

• p. 320 •

有关固体表面张力润湿性和临界表面张力已有详细讨论(Houwink 和 Salomon，1965)。固体表面张力和它的临界表面张力之间的关系可从液滴在固-气界面的接触角的 Young(杨氏)方程得到

$$\gamma_S - \gamma_{SL} = \gamma_L \cos\theta \qquad (9\text{-}1)$$

式中，γ_S，γ_L 和 γ_{SL} 分别是固-气、液-气和固-液界面的表面张力，θ 是图 9-1 中定义的接触角。从临界表面张力的定义，即当 $\theta = 0$，$\cos\theta = 1$ 时 $\gamma_L = \gamma_C$，杨氏方程在完全润湿时变为

$$\gamma_S - \gamma_{SL} = \gamma_C \qquad (9\text{-}2)$$

此式揭示了完全润湿某给定固体的液体的表面张力必须等于或大于固-气和固-液界面间的表面张力差。因此，聚合物的表面张力(表 9-3)和临界表面张力(表 9-4)之间的差值是基质表面能由固/液界面的表面张力引起的额外降低。

表 9-4　某些聚合物的临界表面张力

聚合物 (20℃)	γ_C (mN/m)
非极性	
聚四氟乙烯	18.5
聚二甲基硅氧烷	21.24[b]
聚三氟乙烯	22
聚氟乙烯	28
聚乙烯	31
聚苯乙烯	33
聚对亚二甲苯	NA
极性	
聚氨酯	22～36.6[a,c]
聚乙烯醇	37
聚甲基丙烯酸甲酯	39
聚氯乙烯	39
聚亚乙烯基二氯	40
聚对苯二甲酸乙二酯	43
环氧(普西兰尼克)	45[d]
聚酰亚胺(固化和未固化)	NA

a：Lelah 和 Cooper(1986)；b：Winn 等，(1989)；c：Williams(1981)；d：Leininger(1972)。
一般资料来源 Houwink 和 Solomon(1965)。

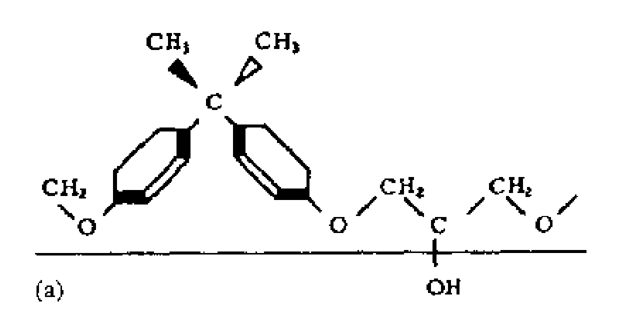
Smith(1980)和 Huntsberger(1981)讨论了结合强度、粘合和润湿间的关系。基质被聚合物溶液的低润湿经常导致低粘合，因为不能形成紧密的聚合物/基质接触。根据表 9-3 和表 9-4，很明显实际上所有聚合物溶液，或者溶解在有机溶剂中，或者不含溶剂(例如低分子量预聚物或加热的热塑性物质)，都很容易润湿大多数金属、玻璃和陶瓷基质。然而，聚合物溶液不易润湿类似临界表面张力的聚合物基质，不能润湿很低临界表面张力的聚合物如聚乙烯和 PTFE。单从热力学考虑，能较好润湿基质的聚合物也能较好地粘合，因为粘合剂-粘合接触的形成是自发的。相反地，脱离的逆过程需要外界输入能量大于或等于粘合功。因此人们可能会认为不能取代基质表面的水的粘合剂由于长期浸渍而不稳定。然而，Allen 等(1983)注意到疏水硅氧烷液体不能在浸渍的亲水氧化铝基质中展开和取代水，但氧化铝/硅氧烷键一旦形成，在长期浸渍时仍保持稳定。由此得出结论：金属氧化物基质与硅氧烷的极性部分间的特殊化学吸附性相互作用足以阻止脱离。

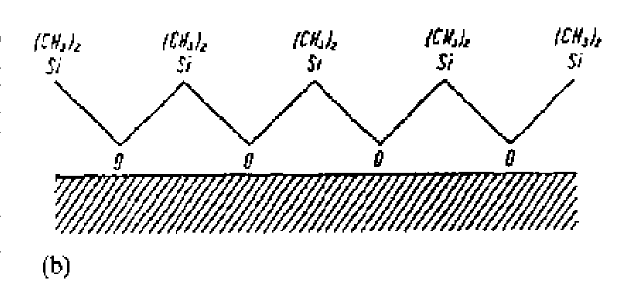
• p. 321 •

因此一种被很好润湿的基质应该被认为只具备了条件，而不是保证有良好的粘合。聚合物润湿表面以后，随后必须在固化时与基质产生粘合作用。按照 Allen(1987)和 Wake(1978)的论述，粘合剂-粘合界面建立的相互作用可以是物理的(范德瓦尔斯引力)、化学的(共价键或氢键作用)、静电的(双电层形成)和/或仅仅是力学上的(分子缠结或互扩散)。所有这些相互作用是在几十埃数量级内很小范围的效应，这就是为何紧密接触起决

定性作用。通常相似物间能很好地粘合。环氧树脂、聚氨酯、聚酰亚胺和硅橡胶都有一定程度极性的部分(例如羟基、醚、硅烷醇、羰基或羧基)和非极性部分(例如甲基或苯基)。这样,这些材料能很好地粘合相似组成的聚合物也就不足为奇了。聚合物粘合剂和金属、玻璃和陶瓷的高能表面间的特殊作用几乎仅由聚合物的极性部分产生(图 9-2)。人们早已知道在环氧树脂的羟基含量和粘合之间有相关性(Houwink 和 Salomon,1965)。硅橡胶对玻璃的粘合特别强是由于固化过程中在聚合物自由硅羟基和玻璃表面硅羟基间形成化学交联(Noll,1968)。聚合物-聚合物粘合经常通过使用能溶解两种材料的溶剂型胶达到,这样在一定程度上促进了聚合物-聚合物界面的分子互扩散(Boretos,1973)。很低表面能的聚合物像聚乙烯和 PTFE 很难粘合,因为它们的表面高度非极性,化学不反应性和抗溶剂性,这就阻止了与所用粘合剂的任何类型的相互作用。

• p. 322 •





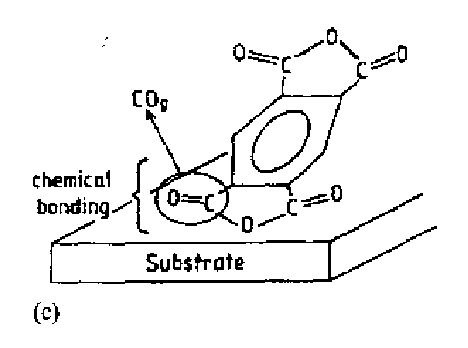


图 9-2 (a)环氧树脂;(b)聚二甲硅氧烷和(c)聚酰亚胺对极性基质可能的定向

9.4.2 表面处理

产生一个能被所用粘合剂润湿的清洁表面是良好粘合最关键的一步。Cagle(1972)描述了普通金属、陶瓷、玻璃和聚合物表面处理的特殊清洗步骤。清洗高表面能的金属、玻璃和陶瓷基质,典型地包含如下几个步骤:1)通过在碱性洗涤剂中的浸渍和机械擦洗或搅拌除去颗粒和灰尘;2)在挥发性有机溶剂中漂洗基质以除去油脂;3)在浓酸或碱中化学浸蚀以分解基质表面的有机污染物和氧化层(图 9-3)。聚合物基质通常只需去油脂和/或洗涤剂清洗,因为腐蚀性酸会快速分解大部分聚合物的表面。另一方面,极性很低的聚合物,通常需要通过表面氧化来增大接触角以达到所用聚合物能润湿其表面的要求。通常处理是表面火焰化,化学氧化(Boretos,1973),即铬酸处理聚乙烯和钠-萘酚-THF 处理 PTFE,或氧等离子体辉光放电处理(Hirotsu 和 Ohnishi,1980)。在适当清洁的表面上,水应该润湿,而不会形成水珠。

• p. 323 •

粗糙表面也能通过聚合物流进基质表面形成不规则接触面而促进粘合(Jennings,1972)。金属基质的酸浸渍和喷铁砂是产生微米或亚微米级粗糙而促进粘合的常用技术(图 9-3)。Patrick(1969)引证了不锈钢表面经过去油脂、粗糙化和酸处理后,显著减小了

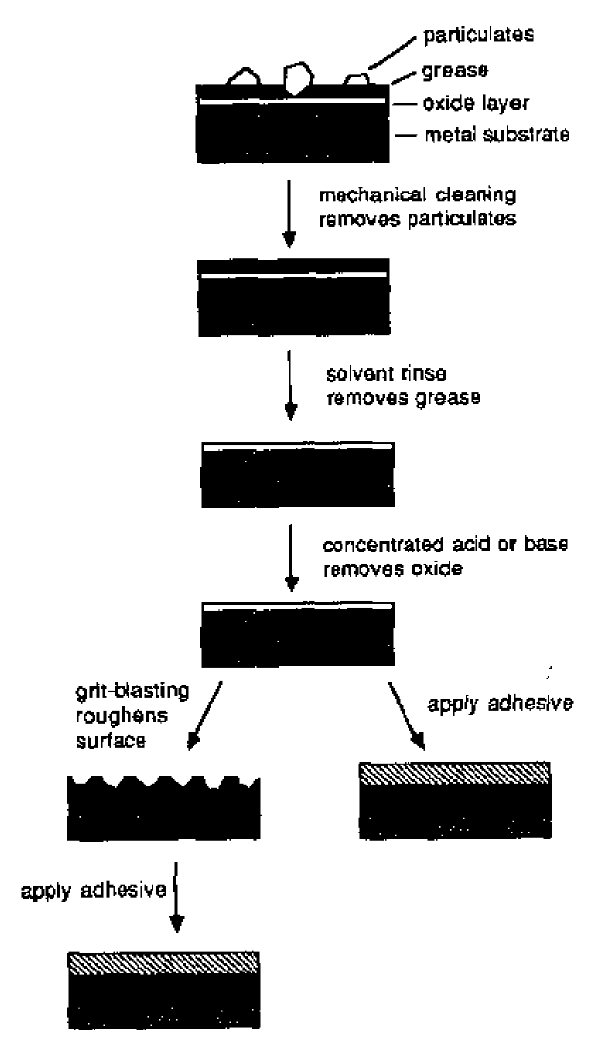


图 9-3 基质清洗步骤示意图。注意大多数金属表面在清洗之后又会自动氧化，而有些金属氧化物通常是粘合所需要的

环氧树脂展开在基质表面的接触角的综合研究。环氧树脂接触角的减小反过来与粘合强度的增加密切相关（表明良好的润湿促进粘合）。只对基质喷铁砂，形成的粗糙面在1～2μm左右，粗糙化确实明显增强了粘合。相似的结果在环氧树脂对喷铁砂的铝和钛表面的粘合中也能观察到（Cobian 等，1984）。聚乙烯表面通过砂磨增糙也显示出对聚合物粘合剂的增强粘合（Boretos，1973）。

9.4.3 粘合促进剂

在刚刚清洗之后和粘合之前，用粘合促进剂或底漆涂覆基质，尤其当粘合在长期潮湿的环境中时，也是一种提高粘合强度的通用方法。作为聚合物粘合剂粘合的最佳底漆应该是：1）产生一个可润湿表面，同时有足够的亲有机物性以促进与聚合物粘合剂间的范德瓦耳斯作用，以及足够的疏水以阻止水的侵入，2）与基质表面和高分子粘合剂形成共价键（参见18卷）。

根据 Arkels（1977）和 Plueddemann（1982）的广泛综述，含有有机官能团的烷氧基硅烷是特别诱人的粘合促进剂。商业上可得的硅烷粘合促进剂具有一般结构 X_3Si—R，其中 X 是可水解基团（例如 $-OCH_3$ 或 $-OC_2H_5$），R 是有机官能团。典型地，R＝$(CH_2)_n$—Y，其中 n[1]＝0～3，Y 显示所期望的表面亲有机物质性和/或化学反应性。表 9-5 包含了按有机官能团 R 列出的经硅烷处理后的玻璃基质的临界表面张力，以及其一些建议应用[1]。

硅烷偶联剂通常以其水溶液应用到基质。在水溶液中，它们很容易转变为硅三醇。三醇或三醇低聚物随后吸附到基质表面和水合金属氧化物形成共价硅氧金属键（通常需要加热）。表面硅烷化过程示意图见图 9-4。由于三醇也能和自己反应，并且氧化物表面的化学偶合是不完全的，硅烷化表面由化学偶联和物理吸附 1～5 个分子厚的硅烷单体和低聚物薄膜组成。硅烷化表面和应用粘合剂间的相互作用（图 9-4）可以是纯物理的疏水键形式或共价键形式（表 9-5）。其它不太广泛使用的粘合促进剂包括硫醇酯（Schmidt 和 Bell，1989）、铝螯合物（McHardy 等，1989）和有机钛酸酯（Tyzor®，1989）。除了通过在基质表面形成一层薄薄的反应性氧化钛膜来促进对金属、玻璃、陶瓷和极性聚合物的粘合之外，有

1）应该 n=3 是主要的。——译者注

机钛酸酯由于能促进 Teflon 的粘合而引起人们的兴趣。

· p. 321 ·

表 9-5 硅烷偶联剂

R 有机官能团[a]	γ_c (mN/m)[a]	应用建议[a,b]
CH_3	22.5	不反应性 R 基团用于降低基质极性
$-CH_2CH_3$	26～33	
$-\varnothing-CH_3$	34	
$\varnothing$	10	
$CH=CH_2$	25～30	不饱和烯烃、聚酯、硅氧烷、聚对亚苯基二甲基、橡胶类
$-(CH_2)_3COO(CH_3)C=CH_2$	28	
$-(CH_2)_3Cl$	40.5～43	环氧树脂和亚胺树脂
$-(CH_2)_2-\varnothing-Cl$	40～45	
$-(CH_2)_3NH_2$	35	环氧酚醛树脂类、酰胺类、亚胺类、聚酯类、聚醚类、聚氨酯类、极性烯烃和丙烯酸类硅橡胶
$-(CH_2)_3OCH_2\overset{O}{CH}-CH_2$	38.5～42.5	环氧酚醛类、聚氨酯类、苯乙烯类、丙烯酸类、乙烯醇类
$(CH_2)_3SH$	41	环氧树脂、烯烃和硅橡胶、酚醛树脂、苯环

a: Pleuddemann(1982); b: Arkels(1989), Nova Tran(1990); $\varnothing$: phenyl ring.

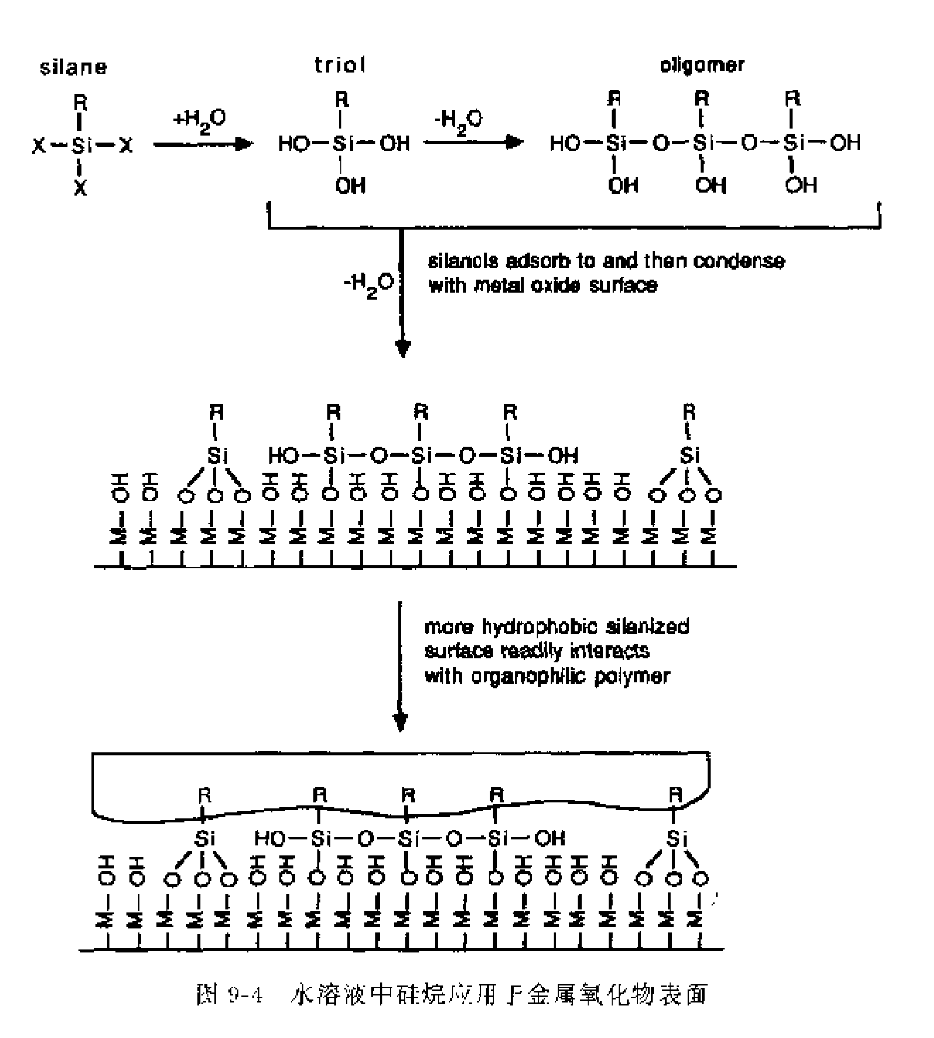


图 9-4 水溶液中硅烷应用于金属氧化物表面

9.5 透湿性和气密性

在设计、开发和测试神经修复装置中，我想我们所做的努力多半与湿气防护有关（Donaldson，1976）。

• p. 325 •

生理环境总是含有各种水溶性蛋白质、脂肪、糖、离子和细胞单元的电解质流体。除血液和组织相容性考虑外，所有非气密性聚合物包封材料都吸收水和传输水蒸气。水的侵入和水溶性离子（主要是 Na^+ 和 Cl^-）进入包封材料在许多情况下不仅导致聚合物的水解断裂，而且导致里面导体和半导体基质的侵蚀和短路。通过膜传输水的数量由聚合物的水溶性和水在聚合物中的扩散系数决定。

通常，溶解度是聚合物渗透能力的量度，而扩散系数则是通过缠结聚合物链渗透迁移率的量度。根据 Yasuda 等（1968），渗透溶解度受它与聚合物相对极性的影响极大，而溶解度和扩散系数都随结晶度和交联的增大而降低。因此，非极性和高结晶聚合物像 Teflon 和 Parylene 几乎不吸附水，而疏水但无定形的硅橡胶只吸收少量的水。高极性聚合物像环氧树脂、聚酰亚胺和聚氨酯将吸收较多的水。具体地，Mackay（1970）注意到 Teflon 在水中浸渍八周后不吸水，而硅橡胶吸收 0.1%，环氧树脂根据其组成不同吸收量在 1.5%～11.4%之间。Nova Tran 公司（1990）宣称 Parylene 吸收不到 0.1%的水。Boretos 和 Piera（1968）测得生物相容性聚氨酯 Biomer 吸收 5%的水。Beuhler 等（1989）报道了聚酰亚胺的吸水量在 3%～4%左右，而含氟和硅氧烷的聚酰亚胺显示出明显降低的吸水量（Policastro 等 1989；Goff 等，1989）。

除了吸水外，聚合物也能通过聚合物网络间隙传输水蒸气（Yasuda 等，1968）。水传输的重要参数是通过膜渗透的通量，N，它由溶解度 S 和扩散系数 D 相乘给出。在 cgs 单位中，通量由 $N(\mathrm{mol/cm^2 \cdot s}) = S(\mathrm{mol/mol}) \times D(\mathrm{cm^2/s}) \times 1/RT$ 给出，其中 R 是气体常数，T 是温度（K）。膜的渗透率 P 是聚合物的固有性质，它由每单位推动力及每单位膜厚的通量给出。如果把膜的水溶液外层和干燥的内层分开，推动力是膜两边水的蒸气压差，$\Delta\pi$，因此，渗透率由 $N/[\Delta\pi(\mathrm{atm})/L(\mathrm{cm})]$ 给出，其中 $\Delta\pi = \pi_{外} - \pi_{内}$，$L$ 是膜厚，得到渗透率的 cgs 单位为 mol/cm • s • atm*。几种聚合物对水的渗透率列于表 9-6，同时列出了在稳定状态 1 nmol/cm² 的水（约一个单分子层）透过与 37℃纯水相邻的 25μm（～1mil）聚合物膜所需的时间。可以看到所有这些时间都在毫秒数量级，这是很快的。

• p. 326 •

按照 Traeger（1977），内蒸气压与外蒸气压平衡的速率遵循指数关系

$$\pi_{内}/\pi_{外} = 1 - \exp[-(PART/VL)t] \tag{9-3}$$

式中，A 是膜面积，V 是内层体积，t 是时间，P，L，R 和 T 同以前定义。重排方程（9-3）得到

$$t(\pi_{内}/\pi_{外}) = -\ln(1 - \pi_{内}/\pi_{外}) \times (VL/PART) \tag{9-4}$$

式中，$t(\pi_{内}/\pi_{外})$ 是聚合物膜干燥面与外蒸气压的 $\pi_{内}/\pi_{外}$ 平衡所需的时间。因此很清楚，对一个给定的几何形状、温度和外压，可以通过增加膜厚度或减小膜渗透率来延长平衡时间。图 9-5 是使用方程（9-4）来计算内层到达外部湿度 50%所需时间作为膜渗透率函数，在 $V/A = 1$，$T = 37$℃，膜厚从 1μm 到 1cm 之间绘制而得。从这一图上可清楚看到，在聚合

物包封的内部环境与外部湿度完全平衡之前只需经过几秒到几天的时间。因此只有金属、玻璃和陶瓷才能在几月到几年的时间标度上被认为包封的(这就是为什么柔性聚合物接触眼镜片不会使你的眼睛干燥,而坚硬的玻璃接触则会)。

表 9-6　某些聚合物的透水率

聚合物	透水率 nmol/(cm · s · atm)	稳定状态对 1nmol. cm^2 水透过与 37℃纯水相邻的 25μm 聚合物膜所需的时间
聚亚乙烯基二氯	0.06[a,b]	708
聚对亚二甲苯	0.06[a]	708
聚丙烯	0.19~0.04[a]	370[g]
环氧	0.15~0.11[a,b]	327[g]
聚四氟乙烯	0.19~0.13[a,b]	266[g]
聚氨酯	0.57~0.13[a,b]	121[g]
聚酰亚胺	0.67~0.15[c,d]	106[g]
聚碳酸酯	0.63[a]	67
聚乙烯	1.3[a]	33
聚甲基丙烯酸甲酯	2.2[a]	18
聚对苯二甲酸乙二酯	3.0[a]	13
聚苯乙烯	7.6[a]	6
赛璐玢	8.5[e]	5
链段聚氨酯	13[c]	3
硅橡胶	46—8.4[a,b]	3[g]

a　$P(g \cdot mil/100in^2 \cdot 24h) \times 2.53 \times 10^{-12}(cm \cdot mol \cdot in^2 \cdot d/mil \cdot g \cdot cm^2 \cdot s)/((0.04atm) \times 10^{-9}) = P(nmol/cm \cdot s \cdot atm)$其中 90%~98%RH 在 303.95K 相当于蒸气压 0.04atm(Boretos,1980)。

b　$P(g \cdot cm/cm^2 \cdot s \cdot Torr) \times 42.2(Torr \cdot mol/atm \cdot g) \times 10^9 = P(nmol/cm \cdot s \cdot atm)$,温度没有规定假设在 303.95K 测定(Traeger,1977)。

c　$P(cm^3 \cdot cm/cm^2 \cdot s \cdot Pa) \times 4.52(Pa \cdot mol/atm \cdot cm^3) \times 10^9 = P(nmol/cm \cdot s \cdot atm)$,在 298.15K 时测定值(Pauly,1989)。

d　$P(pg \cdot \mu m/\mu m^2 \cdot h) \times 1.54 \times 10^{-13}(mol \cdot cm \cdot \mu m^2 \cdot h/pg \cdot \mu m \cdot cm^2 \cdot s)/((0.03atm) \times 10^{-9}) = P(nmol/cm \cdot s \cdot atm)$其中 100%RH at 296.15K 相当于 0.03atm 蒸气压(Wilson et al.,1980)。

e　$N(nmol/cm^2 \cdot s) \times$(厚度(cm)/0.06atm)其中纯水在 310.15K 时的蒸气压为 0.06atm(Reid 等,1985)。

f　时间(s)$= 1nmol/cm^2/[P(nmol/cm \cdot s \cdot atm) \times (310.15K/T_{meas}K) \times (0.06atm/25 \times 10^{-4}cm)]$。

g　由中心柱的平均 P 值(nmol/cm · s · atm)计算得到。

· p. 327 ·

尽管聚合物溶胀和传输水这一事实,只要它们阻止在基质表面积累大量的水(Ko 和 Spear,1983;Ko,1985)。聚合物膜仍能作为周期为几个月的包封材料使用,大量水的存在产生短路,加速侵蚀和最终促进聚合物从基质上脱落。通过减少聚合物膜上能聚集水的空隙和裂缝的数量而使水的积累减到最少。空隙和裂缝主要由固化时残留溶剂或湿气形成的缺陷所致。表面结合的水可通过在应用聚合物溶液前真空下预烘烤而除去。可通过在氮

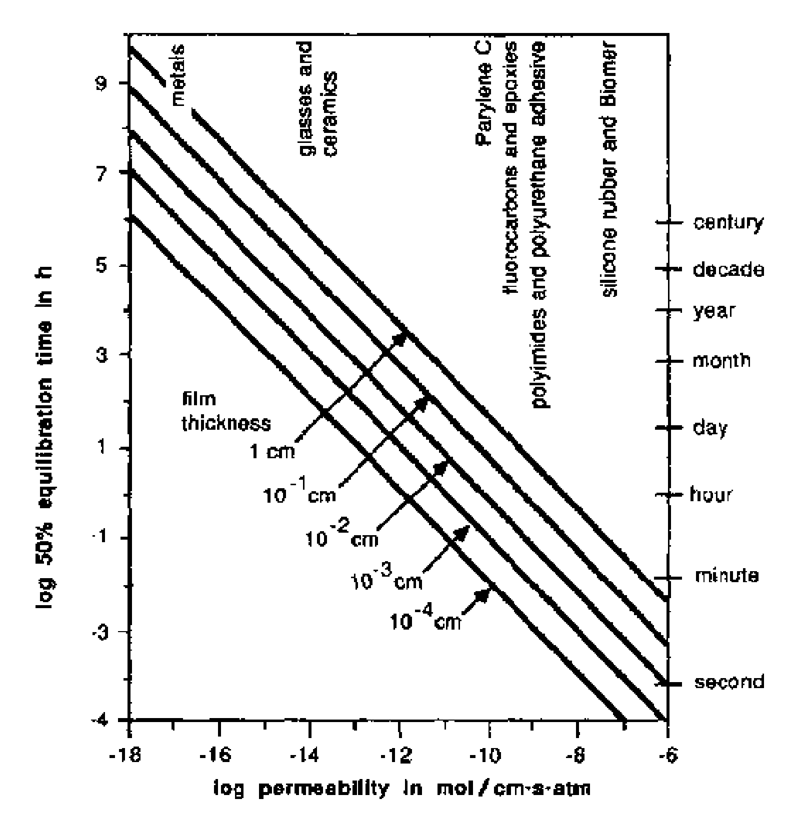


图 9-5 按方程式(9-4)对不同厚度膜其内部达到 50%外部深度所需时间与膜透水率关系图

气氛中混合和应用聚合物溶液，并紧跟着脱气和在真空下升温固化而进一步减少污染物。环氧树脂在惰性环境下的混合也抑制在二氧化碳和水的存在下碳酸胺盐的形成。

正如 Ko 和 Spear(1983)指出，如果渗透率是衡量包封材料功效的惟一标准，硅橡胶将是"基本上无用的"。对基质表面的良好粘合通过简单地占据界面空间和排斥水而减少了装置的短路和侵蚀。硅橡胶、环氧树脂和聚酰亚胺是吸引人的包封材料，因为它们能与许多基质紧密地粘合。化学偶联剂如硅烷也能通过排斥水而促进粘合。

• p. 328 •

在许多不透气包封中，主要的湿气阻隔层不是覆盖的聚合物膜，而是一层很薄的(~0.1μm)无机钝化层，典型的是二氧化硅(Mercer 和 White，1978)或氮化硅(Prohaska，1987)。在玻璃电解质上沉降也在应用(Smolinsky 等，1989)。然而，单一无机钝化层，尤其是二氧化硅，由于脆性和不耐盐水，通常需要附加层(McHardy 等，1989)。二氧化硅和氮化硅叠层的层压制件是吸引人的包封材料，因为氮化硅能较好地抗化学和耐湿性，而二氧化硅则具有与那些硅或玻璃基质相匹配的力学性质(Anderson 等，1989)。硅橡胶和 Parylene C 叠层也显示出增加玻璃包封金属化电路的防水性和抗盐性(Ronning 和 Jevne，1983)。

最后，聚合物透湿性遵循 Arrhenius 关系：$P=P_0\exp(-E_p/RT)$，其中 E_p 是活化能，P_0 是比例常数(Yatsuda，1968)。对一典型的 50kJ/mol 的活化能(Pauly，1989)，Arrhenius 行为预示着温度每升高 10°，渗透率大约增加两倍(Masterton 和 Slowinski，1969)，这是加速或沸腾测试的根据。因此，在高出体温 60℃的沸腾条件下 137h 与暴露在 37℃时的 $137\times2^6=8760$h，或 1 年相当。因此，样品在介质如 Ringer(林格氏)溶液中的沸腾通常被用来

估计一项包封技术经受长期植入的能力。例如，沸腾测试被用来证明硅烷和铝螯合物底漆分别有增强医用级环氧树脂对钛和氧化铝起搏器(Cobian 等，1984；Coury 等，1983)及聚酰亚胺对硅和钛神经假体(Leyden 和 Basiulis，1989)的粘合作用。

9.6 传感器包封类型

人们极大地期待着用平面微电子技术来批量制造微传感器，然而，缺少适合于集成传感器的简单包封技术，毫无疑问这是产品没有得到迅速开发的主要原因之一(Grisel 等，1989)。

传感器生产的一个关键问题是包封那些除了必须暴露在环境之外的高度确定的复杂结构，那些暴露的敏感区域一般是在几毫米尺寸装置上的几十到几百微米大小的小块。特定区域保持裸露的要求排除了简单浸涂、旋转浇铸和蒸气或等离子体沉积技术，因为它们都将均匀地覆盖整个装置表面。包封材料也必须很牢地粘合以限制湿气和离子沿着裸露的包封材料/基质界面泄漏。

在照相制版成型微电路的情况下，聚酰亚胺被用作激发、记录微电极和引线的包封材料和柔性基质。(Ash 等，1990；Hetke 等，1990)。这些激发、记录和互连区域随后通过一定的工艺使其裸露。这个工艺包括用光致抗蚀剂对有关聚酰亚胺区域的保护、对未保护的聚酰亚胺的蚀刻、以及再用化学剥离剂或等离子刻蚀来除去光致抗蚀剂的残留物。根据 Jones 等(1989)的讨论，这些步骤是整个微电子工业生产高度限定结构的常规路线。Parylene C 也已被用于包封内植记录用微电极并取得了一定成功(Loeb 等，1977b)。

· p. 329 ·

通过基质裸露区域传感的微装置代表极简单的包封问题，因为它们能完全使用石印技术来生产。另一方面，离子选择场效应晶体管(ISFETs)，由于采用石印技术只能加工到绝缘门。它提供了另一层次制造复杂性的很好例子(Huber，1985)。离子或化学选择膜沉积，包封和装置包装通常包括一系列冗长乏味的和花时间的有高失败率的步骤(Janata 和 Huber，1985)。

ISFET 膜从聚合物溶液中手工沉积到绝缘门的最上层，典型的是一薄层氮化硅或氧化铝，这种聚合物溶液通常是掺杂有离子选择分子的聚氯乙烯聚合物溶液要重复应用以得到足够厚的、无针孔的膜。类似地，酶基-ISFETs 则要求用交联酶凝胶来代替离子选择聚合物膜，手工包封包括硅橡胶或环氧粘合剂的应用和固化，注意不要完全覆盖门区或粘合垫板(图 9-6a)。

· p. 330 ·

按照 Ho 等(1983)，如果能开发出与当前半导体工艺更相一致的包封和膜沉积技术，或考虑到必要材料的加工特性，在有水阶段进行包封和膜沉积，ISFET 制造的劳动密集阶段能变得更为经济可行。前种方法导致了整个 ISFET 在氮化硅里的包封、装置在硅橡胶护套内的包装、离子选择性膜从溅射玻璃和聚合物中的形成，以及能被照相石印模制的离子选择性光致抗蚀剂的开发(Ho 等，1983)。一种紫外固化、可图形化的硅橡胶包封材料已经被开发出来(Lutz 和 Schcibert，1989)。第二种方法导致了有孔的 Kapton 带包封材料在门上覆盖的使用(图 9-6b)、以及包封材料上插孔的照相石印形成，两者都能适应溶液

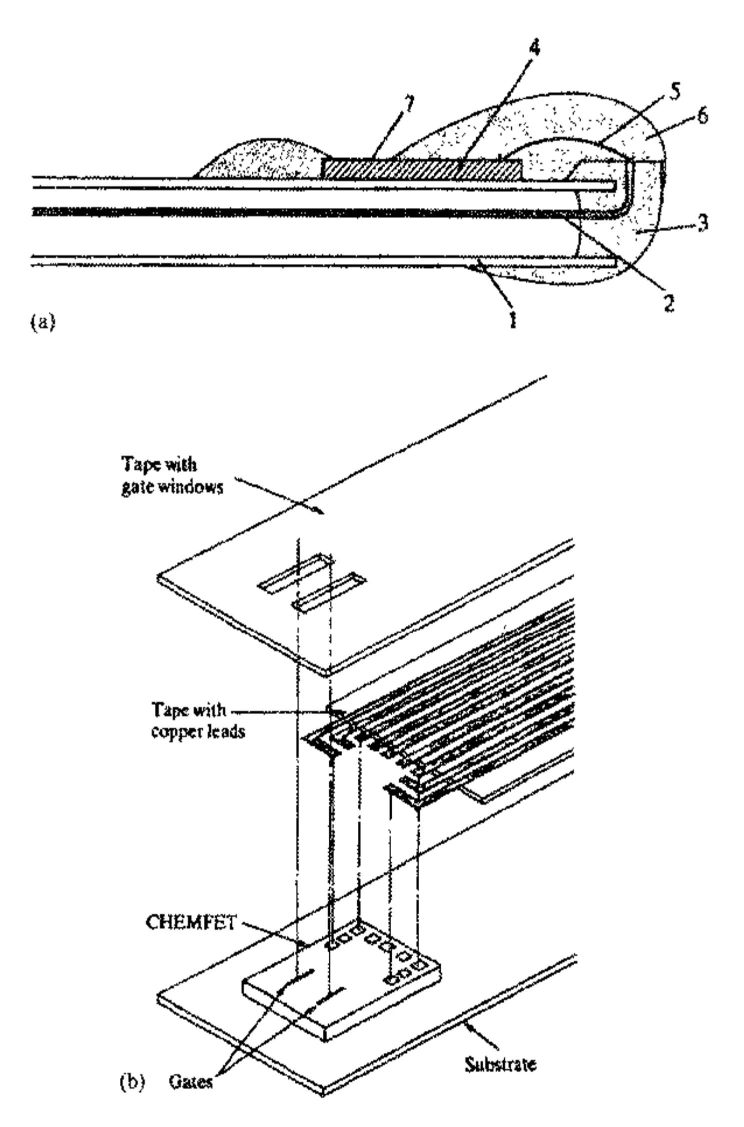


图 9-6 (a)环氧包封 Chem 场效应晶体管与(1)玻璃管、(2)铜线、(3)环氧包封剂、(4)ChemFET 片、(5)线粘接接头、(6)环氧包封剂、(7)裸露的 ChemFET 片门区;(b)用卡普顿带作为包封剂的 ChemFET 包封示意图

浇铸聚合物膜(Ho 等,1983)。悬挂在门区上方的聚合物网络也被用来固定离子敏感膜(Janata 和 Huber,1985)。

另一种包封图案化是通过光致抗蚀掩蔽,即覆盖某些确定的区域而让其它的裸露。聚氧亚苯的电沉积显示出包封金和铂表面,而铝和二氧化硅表面则不被覆盖(Potje-Kamloth 等,1989)。Parylene C 也由于温度和沉积速率间的接近线性关系及基质在 80℃以上时只有极少量沉积的事实显示出作为微尺寸裸露区域图案化的潜能(Charlson 等,1989)。这样,局部微热被建议作为可内植集成电路装置的选择性涂料的一项技术。尽管这些进步,化学选择性传感器的包封仍然远离常规使用。有关硅装置包封的一般性讨论,(参见16卷,第9章)。

9.7　植入传感器的生物相容性

最关键的问题仍然是解决使用在与各种生物流体,特别是血液,接触的传感器的生物相容性。如果要使这种侵入性的生理测量成为有用的临床常规和研究工具的话,新的生物材料和表面处理过程就很需要了(Rolfe,1988)。

9.7.1　植入传感器的身体反应

鉴于人体已经发展到对异物进行隔离和/或破坏的特殊反应,可植入的传感器就成为需要。各种自卫机制被激活的程度取决于许多变量,包括:在机体内的位置,植入时的损伤程度,植入片的物理结构,以及植入片表面的化学和微结构组成。通常,身体总试图通过包封以隔离它不能驱逐或消耗的物体。

· p. 331 ·

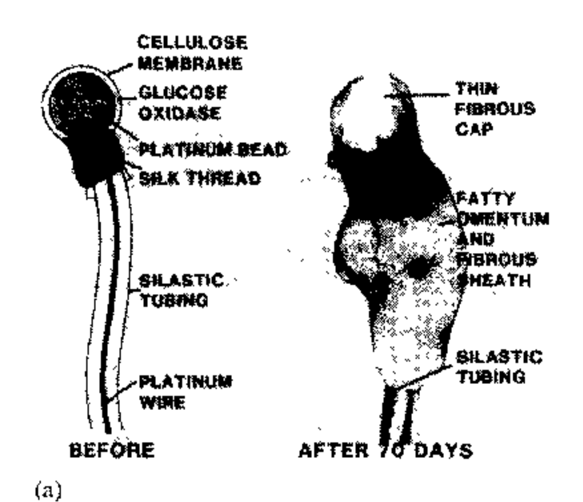
不管体内的位置,外来材料与体液接触时首先发生的是一层被吸附蛋白质的沉积(Andrade,1985)。被吸附蛋白质层的组成和特殊活性取决于材料表面的物理和化学性质,体液的蛋白质组成和潜伏时间,这已被人们接受。因为在几乎所有聚合物材料上蛋白质吸附在几分钟内发生,我们进一步假定吸附蛋白质的组成和特殊活性引起了随后的界面事件会导致炎症。而如果由于植入而引起对血管组织的破坏(Horbett,1982)则会导致血栓。

急性炎症是对植入物的存在和植入过程引起的损伤的短期反应(Woodward 和 Salthouse,1986)。起初,局部毛细血管扩张和内皮毛细管渗透率增加以允许血浆成分进入周围组织床。除了可能改变吸附蛋白质层的组成和活性外,流体集结刺激了吞噬白细胞向植入位置的迁移。这些变形虫似的细胞分泌出用来降解外来物体的化学物质和酶,并试图吞噬传感器表面。当不可吸收的材料植入时,可以观察到典型的慢性炎症反应。慢性炎症以巨噬细胞在植入位置的出现为特征,其严重性取决于植入物的反应性。如果植入物表面物理或化学地刺激组织(例如聚合物浸提出添加剂),或者生物降解产物有毒性,那么慢性反应将会更严重,并将导致更长的组织修复过程。当细胞侵入阶段减退,成纤维细胞迁移到发炎位置,诱发肉芽组织——一个血管丰富的、作为胶原蛋白形成临时场所的组织。大约一周以后,肉芽组织最终提供伤口发生重建的骨胶原组织。胶原蛋白的集结是由胶原酶的细胞分泌和合成纤维细胞数量的减少而调解的。

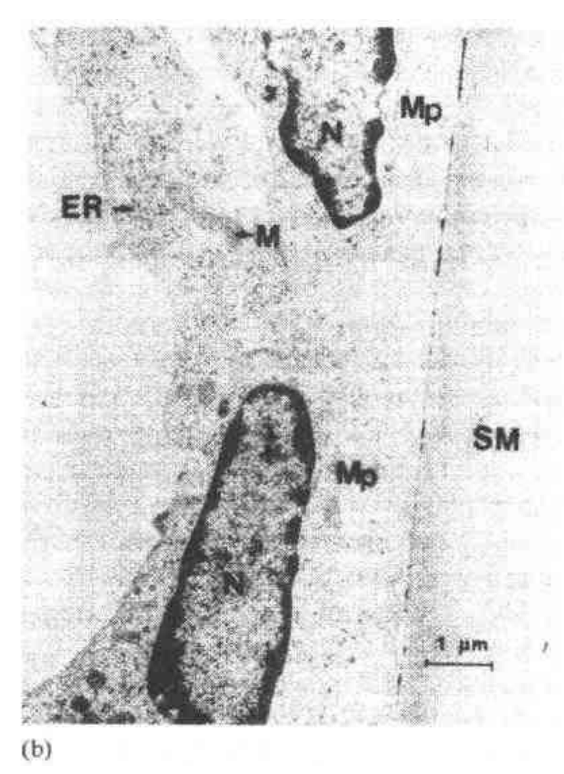
植入后几个星期,一个平滑表面的植入物将很可能完全被一个胶原的非细胞、非血管组成的纤维状护套包裹。这种情况的一个戏剧性例子见图 9-7a,这是植入老鼠内 70d 的葡萄糖电极。包裹组织的厚度和形状随植入物的形状、运动和反应性而变化。在胶囊里面,植入物存在于少量的不凝固的渗出流体中。然而,如果植入物表面是不规则的,那么一个流体填充的包裹不会形成。植入物/身体界面由被胶原和小血管包围的固定的巨型细胞组成。如果植入物的表面是引起极小反应的多孔的海绵状材料,那么肉芽组织的内长物将会出现。在这种情况下,包封结缔组织保留相关的血管,但最终在几个月后进行钙化。

· p. 332 ·

在血液与外来表面接触之后会导致不同严重程度的血栓的形成,不过尚有许多问题



(a)



(b)

图 9-7 (a)为软组织植入设计的葡萄糖电极示意图(左)和在老鼠腹膜组织植入 70 天后取出的实际电极的照片(右),电极顶端包裹的薄纤维套没有粘着在醋酸纤维素膜上,而且可以渗透葡萄糖。取出的传感器对葡萄糖标准液仍保留活性。并在膜剖割清后重新植入第二只老鼠。(b)某个葡萄糖电极(图 9-7(a)左)在植入老鼠腹膜组织 2d 后的电子显微镜图。两个巨噬细胞(MP)已经附着到醋酸纤维素膜(SM)的腹膜一侧,细胞核(N)、线粒体(M)、和内质网(ER)能区分开。放大倍数=9450×

还需搞清楚(National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group,1985)。简要地,暴露在流动血液中 1～2min,外来表面几乎完全被一层血浆蛋白和粘着的血小板所覆盖。特殊蛋白质的吸附(如 Hageman 因子)和聚集,血小板成分的溶解和释放,刺激了凝血酶原向凝血酶的转变,反过来催化了血纤维蛋白的形成。在几分钟内一个成熟的凝块(血栓)形成,它由交联血纤维蛋白网络组成,其间网罗着白细胞、红细胞和血小板碎片。血凝块随后被同一系列的在炎症反应中活跃的吞噬细胞侵入。根据植入物的表面、形状、力学柔量和位置,或者刺激化学物质的渗滤,血栓可以无限制地生长,或经过血纤维蛋白溶解作用和重建组织的替代而被溶解。对不能移动的血管装置植入物,血纤维蛋白网络则被一层与血流接触的叫做假新、或假新内膜的组织所替代。

9.7.2 提高生物相容性的聚合物表面处理

大量技术被开发出来用以改善聚合物表面的抗非特异蛋白质吸附和细胞粘合,从而提高它们的血液和组织相容性。Hoffman(1989)和 Kim 与 Feijen(1985)综述了提升生物相容性的主要表面修饰技术研究及它们的相对效果。这些技术概括在表 9-7 中,并根据 Hoffman 建议的系统,在性质上被分类为物理化学的或生物学的,虽然经常使用的是两组技术的结合。

• p. 333 •

物理化学技术涉及在固体基质表面化学官能度的改变。实施表面修饰的最简单的方法之一是预先吸附溶解在溶液中的高分子。然而,物理吸附的高分子容易被溶剂移去和/或被共溶质尤其是其它聚合物和蛋白质所替换。使用预吸附的近期努力集中在聚氧乙烯(PEO)上,因为它被

报道具有抗蛋白质和细胞的性质(Merrill 和 Salzman,1983)。几位研究者(Maechling-Strasser 等,1989;Orgeret-Ravanat 等,1988;Lee 等,1989)报道了 PEO 和含 PEO 共聚物对玻璃、二氧化硅和聚合物基质的预吸附显著降低了随后的蛋白质吸附和血小板粘合。

表 9-7 提高生物相容性的表面修饰

修饰	对生物相容性的作用	潜在的缺点	文献
物理化学修饰			
可溶性高分子的预吸附	减少蛋白、血小板和细胞粘合	溶解和取代	Maechling-Strasser et al. (1989);Lee et al. (1989)
水凝胶的化学附着	减少蛋白、血小板和细胞粘合	控制表面化学和覆盖	Nagaoka et al. (1987);Hlady et al. (1985)
化学烷基化	增加白蛋白吸附	非特征蛋白吸附	Eberhart et al. (1987);Kim and Feijen(1985)
辐射接枝通常是水凝胶层	减少蛋白、血小板和细胞粘合	厚度和粗糙度可变	Hoffman(1984);Kim and Feijen(1985)
辉光放电,通常是疏水层	化学惰性,增加白蛋白吸附	化学上不可预计	Hoffman(1984);Sharma et al. (1987);Yeh et al. (1988)
生物修饰			
白蛋白化	减少纤维蛋白原吸附	常有瞬时作用	Eberhart et al. (1987)
用肝素、尿激酶和前列腺素衍生	只降低尿激酶的血栓形成	固定术后失去生物活性	Ohshiro et al. (1988);Kim and Feijen(1985)
用生物偶合物衍生	降低血栓形成	制剂;固定术后失去生物活性	Jacobs et al. (1989);Sharma-and Joseph(1985)
用人工膜覆盖	降低血栓形成	加工困难,缺少稳定性	Hayward and Chapman (1984)

• p. 334 •

基质表面的化学衍生能得到比吸附更持久的改性。探寻的一条主要线路是在力学坚固基质的表面接上亲水基团以得到一种水凝胶状表面。水合动态表面的低界面张力和高的链运动被认为能减少蛋白质吸附。乙二醇和 PEO[1]部分已普遍地被用作聚合物、玻璃和石英基质的衍生物(Nagaoka 等,1987;Brinkman 等,1990;Hlady 等,1985)。在一些情况下,可以观察到蛋白质吸附和细胞粘合的减少。另外,烷基化作为改善血液相容性的衍生方法已引起了人们的注意。据报道,疏水性表面优先吸附清蛋白,同时减少纤维蛋白原的吸附,从而降低了血小板的粘附。已有关于聚酰胺、聚酯、聚丙烯酰胺、聚氨酯、玻璃和石英基质的烷基化方法(Kim 和 Feijen,1985;Sander 和 Wise,1984;Hunnicutt,1984)。

辐照接枝技术是改变聚合物表面性质最广泛使用的技术。两种基本方法是:1)在液态单体或单体溶液的存在下辐照基质,或 2)在含氧气氛中预辐照基质,紧跟着与液态单体反应。这种技术超过化学衍生技术的优点是无添加剂,这可减小慢性炎症的可能性。水凝胶在疏水基质上的接枝共聚和这些杂化材料的生物学作用已被广泛研究(Hoffman,1984;Kim 和 Feijen,1985;Hoffman,1987)。

在等离子体辉光放电中,自由基在气体气氛中产生(在低压下,利用无线电或微波频

1)应该是聚乙二醇或 PEO。— 译者注

率下的电流改变)。反应发生在小于100Å厚度的表面层,这样材料的本体性质不受影响。这一技术已被用来:1)为随后衍生化的基质表面引入反应性官能团,或2)给基质涂一薄层(10nm到几毫米)交联聚合物膜。等离子体辉光放电的不足之处是这一化学过程比较复杂和有时的不可预测性。因此要求进行广泛的后处理表面表征。亲水和疏水聚合物基质与烯烃、硅烷和碳氟化合物的等离子体处理已有研究(Hoffman,1984;Sharma 等,1987;Yeh 等,1988)。在一些情况下,可以观察到血液相容性的增强。

表面的生物学修饰包括在人造材料表面固定上抗表面污染的生物功能。在这一类中包括使用模拟天然存在防污剂的人造结构。衍生化可以通过物理吸附、截留或化学偶联等来完成,虽然使用前种方法由于溶解和交换作用,其效果通常只是暂时的。优先于生物衍生作用,基质表面经常使用物理化学技术修饰以促进吸附或生物试剂的共价结合。这一方法成功应用的两个主要要求也是受体生物传感器开发者所面对的:1)固定化生物分子保持活性,2)固定层不被更丰富蛋白质(如白蛋白)的覆盖吸附而恶化。

• p. 335 •

最简单的方法是表面用白蛋白预处理。大量证据显示白蛋白化表面与未处理表面相比,是抗蛋白质吸附和血小板粘合的,但效果是暂时的,通常持续不超过几小时(Eberhart 等,1987,及其上的参考文献)。典型的是白蛋白层先物理吸附然后使用辐照或化学试剂(如戊二醛)交联。

引起人们兴趣的另一领域是用某些物质修饰表面。主要是肝素、尿激酶和前列腺素,它们在活体内参与正常的血栓形成和溶解。肝素是一种带负电荷的线型硫酸化多糖,通过增强凝血酶被抗凝血酶 III 的失活而显示强烈的抗凝血活性。根据 Kim 和 Feijen(1985)的综述,大量研究报道了当肝素被固定在各种聚合物表面时,凝血时间增加了。用来固定肝素的方法包括离子结合、吸附、截留、共价偶联和对被吸附受体蛋白质的特异结合。为促进肝素的离子型结合,物理化学修饰技术被用来在基质表面产生正电荷。在处理之后可使用化学或辐照诱导交联以增加其稳定性。据报道,共价固定化肝素的抗凝血活性随着连接分子到表面的间隔基臂长的增加而增加,这意味着立体考虑的重要性。

尿激酶和前列腺素也已被研究作为聚合物表面的抗凝血改良剂。尿激酶是一种血纤维蛋白溶酶原活化剂,而且当其与高分子基质表面共价结合时可以保持其催化活性(Ohshiro 等,1988;Kim 和 Feijen,1985)。当在尿激酶和基质间插入一 30～60Å 的间隔臂时,材料的纤维蛋白溶解活性增强。最佳长度取决于基质材料的类型和间隔基中重复单元的特性。前列腺素(PGs)是血小板粘合和聚集的强烈抑制剂。天然存在的 PGs 是很不稳定的,这导致了人们去合成化学稳定的类似物的努力。根据 Kim 和 Feijen(1985)的综述,PGs 和合成类似物在共价连接到水凝胶和亲水性聚合物之后都保持抗凝血活性。不像肝素和尿激酶,固定 PGs 的活性不受间隔基臂长的影响。

• p. 336 •

生物功能联合的表面衍生化已被研究,以把两种部分有效的功能结合起来作为表面抗凝血处理的手段。Jacobs 等(1989)把 PG-肝素一起共价地连接到琼脂糖小珠上的研究就是一个例子。可以观察到凝血时间(通过测定凝血酶时间测得)增加和血小板粘合与释放反应降低,表明减少凝血作用的两种机理都受单个分子的影响。白蛋白-PG 和白蛋白-肝素的联合也有研究(Kim 和 Feijen,1985;Sharma 和 Joseph,1985)。

到目前为止，生物改良的另一种新颖替换物是模仿红细胞细胞膜外表面（主要由中性磷脂组成并有抗凝血性）的人造表面的开发。Chapman 及其合作者开发和表征了把合成聚合物的稳定性与红细胞表面的抗凝血性结合起来的可聚合卵磷脂膜体系（Hayward 和 Chapman，1984）。含有二乙炔基的多层脂类单体应用 Langmuir-Blodgett 技术沉积到基质表面，随后用紫外辐照使膜聚合。金属、玻璃、石英和聚合物涂上这些人工膜后，在一些情况下显示出蛋白质吸附和血小板粘合的减少。

9.8 传感器体内转导作用

内植传感器设计中最关键的是转换器与活体间的界面（Shichiri 等，1987）。

生物分析传感器广义上是指：在生物样品中能选择和可逆地对化学物质的浓度或活性作出响应的独立分析装置（Arnold 和 Meyerhoff，1988）。对可内植入传感器的开发、挑战是双重的：1）设计一种化学选择性转换器，它能在给定的浓度范围内对所选分析物作出响应，2）设计转换器，使得当装置浸没在化学复杂、侵蚀性的基体如组织或血液中时，转换器表面的灵敏度和选择性能保持几天到几年。虽然近 10 年来，用于体内连续测定分析物的生物分析传感器开发是一个十分活跃的研究领域，但到目前为止，大多数研究集中在前一方面。因此，有关体内传感器评价和/或减缓转换器生物污染的方法的报道很少见到。

9.8.1 身体反应对传感器性能的影响

身体自卫机制对植入传感器工作的有害影响可以从轻微到严重。短期污染的主要机制毫无疑问地是蛋白质、生成要素和细胞的吸附（Horbett，1982；Woodward 和 Salthouse，1986）。虽然离子选择电极想象上在这些条件下可保持工作，这种非特异的吸附层很可能使基于受体的传感器完全失活。

生物流体中的离子和溶解的氧气能降解植入的聚合物材料（Williams，1981）。白细胞汇集到植入体所在地使敏感表面受到蛋白水解酶和这些细胞分泌的氧化剂的进攻（Woodward 和 Salthouse，1986）。通过外源性凝集途径的活化，表面也可以引发蛋白酶活性（Manhattan，1987）。这些化学和酶侵袭的降解产物在植入处可引起严重的慢性炎症反应。通过纤维状或血栓形成组织的包封将使转换器从血浆中隔离出来（Woodward，1982）。虽然胶囊膜可以是离子和小分子如葡萄糖可渗透的，它很可能对人们感兴趣的较大分析物如抗体是不可渗透的。甚至对小分析物，传感器光滑表面周围的渗出流体很可能不能与血浆形成动态平衡，这将增加传感器的响应时间。假设传感器在这一阶段仍能工作，那么，建立渗出流体中分析物的含量和血浆之间的关系变得非常必要。如果植入物表面是多孔的，长入的血管组织在钙化发生前的几个月之内可以得到血浆分析物含量检查的可靠性（Woodward，1982）。

9.8.2 传感器转导器的抗污修饰

设计用来减少对材料的非特异蛋白质吸附和细胞粘合的物理化学和生物表面修饰在植人后对减少化学选择转换器表面的生物污垢也有用。然而，抗生物污垢的转换器表面改

性也可能对响应传感器的反应产生不利影响。例如，生物防污剂与受体蛋白质的共固定可以减少受体表面装载和/或空间上阻碍受体 配体的结合。因此，文献中报道了各种传感器的设计，在 9.7 节中讨论的许多表面改良可能与给定的转导方案不相容。特殊传感器设计的抗污修饰列于表 9-8，可以清楚地看到其有限的活性。

• p. 338 •

表 9-8　传感器转导器的抗污修饰

传导器基质	分析物	表面涂层	结　　果	文　　献
Pt 电极	H_2O_2、BSA 溶液和血清中的尿酸	CA	排除蛋白存在下传感器响应的损失	Sittampalm 和 Wilson(1983)；Wang 和 Hutchins(1985)
	老鼠皮下组织中的葡萄糖	CA	延长传感器寿命	Clark 等(1988)
	狗皮下组织中的葡萄糖	APA，PVA	延长传感器寿命	Shichiri 等(1987)；Ueda 等(1987)
	哺乳动物中的血 O_2	肝素化 CA	减少凝块	Hagihari 等(1981)
ISFET（离子选择场效应）半导体	狗和猴子的血和组织的 pH 和 CO_2	PHEMA-PMMA	减少凝块	Shimada 等(1980)
参比电极液体连接	狗血的 pH 和气体	PHEMA	增加活体内电极稳定性	Margules 等(1983)
	狗血的 Ca^{2+}	PHEMA	防止参比电极处蛋白吸附	McKinley 等(1981)
镀铂碳电极	血清中的葡萄糖	二胺基苯	排除血清污染	Sasso 等(1990)
光学硅纤维	缓冲液中蛋白抗原	吸附 BSA	排除非特性抗原粘接	Bhatia 等(1989)
	蛋白抗原	PEO	提议设想	Andrade 等(1988)

CA＝醋酸纤维素，APA＝藻酸盐-聚赖氨酸-藻酸盐层压片，PVA＝聚乙烯醇，PHEMA-PMMA＝聚羟乙基甲基丙烯酸酯－聚甲基丙烯酸甲酯共聚物，PVP＝聚乙烯吡咯烷酮，PEO＝聚环氧乙烷。

如果一种聚合物涂层能涂于转换器上而不会有害地影响它的响应，那么聚合物生物相容性的丰富数据对这个问题是有用的。至于电极和场效应晶体管(FET)，聚合物膜被广泛地用作授与和/或增强灵敏度和选择性的涂层(Strobel 和 Heinemann，1989)。按照 Kazacos 等(1985)的综述，电化学传感器的抗污改良主要包括把生物相容性聚合物膜附着或浸涂到电极或 FET 上。特别地，乙酸纤维素(CA)涂层在生物样品中正显示出减少电极污染。Sittampalm 和 Wilson(1983)及 Wang 和 Hutchins(1985)使用 CA 涂层极大地减少了蛋白质从 BSA[双(三甲基硅烷基)乙酰胺]水溶液和血清中的吸附。Clark 等(1988)报道了 CA 涂层的葡萄糖传感器在植入组织后能保持工作 3 个月以上。Hagihari 等(1981)使用多层肝素化二醋酸纤维素涂盖在氧阴极上，检测活体血管内的 O_2，观察到凝血作用有重大减少。

类似地，血液 pH 值，O_2 和 CO_2 可以在活体内使用涂有甲基丙烯酸羟乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物(PHEMA-PMMA)，PVC，聚碳酸酯/二甲硅氧烷共聚物、聚乙烯、聚丙烯，Teflon 和硅橡胶的电极或 FETs 进行测量(Kazacos 等，1985)。通常，这些膜被使用只在它们的选择渗透性，而不在于它们的抗凝血性。例外的是 PHEMA-PMMA 涂盖的 pH-FET，按 Shimada 等(1980)的报道，血液相容性增加至 8h。两个小组(Margules 等，1983；Mckin-

ley 等,1981)报道了使用多孔 PHEMA 液体连接、以允许测量血液里 pH 和钙的参比电极的制造。据报道 PHEMA 塞子在活体内几小时可保持它的传输性,并阻止血液蛋白质在参比电极上的吸附 聚乙烯醇和藻酸盐-聚赖氨酸-藻酸盐(APA)层压片已被用来作为植入狗皮下组织的葡萄糖电极的涂层(Shichiri 等,1987;Uede 等,1987)。PVA 涂盖电极的响应时间和相对初始输出分别在 2 天和 4 天后明显地增加和减少,导致植入 7 天时的彻底失败。与之相对,APA 涂盖电极在 7 天和 10 天保持它的响应时间和相对输出,并且在 14 天时仍能工作。

其它更耐用的膜沉积方法已有研究。在葡萄糖氧化酶固定层上的二氨基苯电聚合薄膜能同时稳定酶和防止电极在血清中的污染(Sasso 等,1990)。聚乙烯吡咯烷酮/丙烯酸混合物在石墨电极上的辐照交联证实了生产各种物理和化学性质稳定的复合水凝胶膜的可行性(Birch 等,1990)。

• p. 339 •

光学传感器的抗污改性的例子比电化学传感器要少。Bhatia 等(1989)研究了可溶性封闭剂在阻止蛋白质抗原对抗体固定化二氧化硅表面的非特异吸附的有效性。2mg/ml BSA 和特异抗原的共同诱导使得非特异抗原结合不到总抗原结合的 5%,可能是因为 BSA 有效地竞争非特异结合点。虽然 BSA 吸收后封闭效应只是临时的,但是这一方法证实了非特异生物表面改性的可行性。

其它不是为抗污而专门开发的表面改性技术很可能会带来转换器污染的问题。许多光纤传感器使用一种分离膜包封样品室,这样来截留大分子受体而允许小配体的扩散(Arnold 和 Meyerhoff,1988)。在这一设计中,膜的一个附属功能是排除可能非特异性地粘附到传感器表面的大分子。虽然这些作者知道尚未发表的例子,使用 9.7 节讨论的表面改性技术,很可能使膜组织增强其血液和组织相容性。

一种更有希望的方法是二氧化硅或玻璃通过共价键合水凝胶层的直接改性。Andrade 等建议用这种方法来开发血液凝固蛋白质的全内反射荧光免疫传感器。为解决血液相容性问题,它们提议在二氧化硅基质上用 PEO 衍生化,以尽量减少非特异吸附和血小板粘合。抗体可以通过 PEO 链被共同固定到表面上。另有两篇最近的报道讲述了在光纤探针的末端固定交联聚合物指示剂层的方法。Zhujun 等(1989)以 HCl 作催化剂,通过聚乙烯醇与戊二醛交联衍生纤维尖端。Munkholm 等,(1986)使用辉光放电来产生烷基胺表面,然后用丙烯酰氯活化表面,以利于随后参与丙烯酰胺聚合。虽然这些研究的目标是开发指示剂固定化的一般方法,但整个方法对促进硅纤维表面更好的生物相容性是很有希望的。

最后,Langmuir-Blodgett 沉积已被用来制造受体基传感器,因为膜的厚度、取向和化学组成能准确地控制(Reichert 等,1987;Morizumi,1988)。其中最有趣的是 Ligler 等(1988)描述传感器转换器制造的一篇报道,它把配体门离子管道复合物结合到不对称类脂体双层里去。单分子层之一进行光聚合以增加稳定性。可以想象,基于 Hayward 和 Chapman(1984)的工作,通过优化膜的组成、沉积条件和聚合反应,这种转换器能被设计成同时具备有灵敏性、选择性、耐用性和生物相容性。

9.9 结　论

依照各种装置 20 年的经历，合适的包封材料在种类上基本与初始考虑的相同，即主要是环氧树脂和硅橡胶(Boretos，1980)。

• p. 340 •

在 Boretos 作出上述论述 10 年之后，环氧树脂和硅橡胶由于它们易加工和对许多材料易粘合，仍然是主要材料。聚氨酯和聚酰亚胺作为包封材料分别在起搏器引线和微电路中发现有相当的用途。然而，所有这些材料或者显示中等生物相容性，差的抗湿性，或两者兼之。另一方面，Teflon 显示良好的生物相容性和抗湿性以及优良的电绝缘性，因此，有极大的希望。但是它在传感器上的最大应用是气体渗透膜(Severinghaus，1968)。Teflon 的差粘合性和极端的加工条件使其不用于紧密装配或波纹状电极导管的包封而用于不粘性导管的包封。(例如 Huxtable 和 Fatt，1974)。最近出现的 Parylene C 是一种优异的阻湿片，并显示出合理的生物相容性，但是它的粘合性值得怀疑。

通常，生物相容性最好的材料其透湿性也趋于最强(聚氨酯和硅橡胶)，而那些阻湿最好的包封材料(Parylene C 和 Teflon)却显示最差的粘合性能。这些材料中没有哪一种是完全适当的。不用开发全新材料，将已有材料组合可以部分解决问题。化学偶联剂清楚地显示出增加表面粘合的能力。很薄的 Parylene C 叠层显示出急剧减小的透湿性。例如，人们可以考虑这样一种结构：硅烷基团第一层用 Parylene C 处理，随后为硅橡胶或聚氨酯的叠层。随着粘合能力的提高，可能通过使用有机钛酸酯，Teflon 作为包封材料或许可以有新的前途。

最后，包封层的图案化使敏感区域裸露以及植入后裸露表面的污染使生物相容性、湿气防护和粘接之间的关系大为复杂。如前讨论，开发可图案化的聚合物包封材料已经进行，增强生物相容性的表面衍生化设计显示出希望。然而，所有这些技术变为常规使用或可靠的还需走一段很长的路。

9.10 致　谢

作者感谢 Medtronics 公司的 A. Coury，DuPont 的 R. Goldbaum 和 Duke 大学的 B. Ash，他们分别提供了环氧树脂和硅橡胶、有机钛酸酯及微电极包封的信息。

9.11 参考文献

Allen, K. W. (1987), *J. Adhesion 21*, 261–277.

Allen, K. W., Greenwood, L., Wake, W. C. (1983), *J. Adhesion 16*, 61–76.

Anderson, D. J., Najafi, K., Tanghe, S. J., Evans, D. A., Levy, K. L., Hetke, J. F., Xue, X., Zappia, J. J., Wise, K. D. (1989), *IEEE Trans Biomed. Eng. BME-36*, 693–704.

Andrade, J. D. (1985), in: *Surface and Interfacial Aspects of Biomedical Polymers*, Vol. 2 – *Protein Adsorption:* Andrade, J. D. (Ed.). New York: Plenum, pp. 1–80.

Andrade, J. D., Herron, J., Lin, J. N., Yen, H., Kopecek, J., Kopeckova, P. (1988), *Biomaterials 9*, 76–79.

Arkels, B. (1977), *Chemtech 7*, 766–778.

Arkels, B. (1989), in: *Coupling Agent Selection Guide*. Petrach Chemical Co.

Arnold, M. A., Meyerhoff, M. E. (1988), *CRC Crit. Rev. Anal. Chem. 20*, 149–196.

Ash, R. B., Massoud, H. Z., Nagle, H. T., Wortman, J. J. (1990), *IEEE Eng. in Medicine and Biology 12*, 681–682.

Barker, D. J., Brewis, D. M., Dahm, R. H., Gribbin, J. D., Hoy, L. R. J. (1981), *J. Adhesion 13*, 67–76.

Barold, S. S. (1985), *Modern Cardiac Pacing*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Company.

Beuhler, A. J., Burgess, M. J., Fjare, D. E., Gaudette, J. M., Roginski, R. T. (1989), *Mat. Res. Soc. Symp. Proc. 154*, 73–90.

Bhatia, S. K., Shriver-Lake, L. C., Prior, K. J., Georger, J. H., Calvert, J. M., Bredehorst, R., Ligler, F. S. (1989), *Anal. Biochem. 178*, 408–413.

Birch, M. E., Coury, Jr., L. A., Heineman, W. R. (1990), *Anal. Chem. 62*, 1123–1130.

Blackburn, G. (1987), in: *Biosensors, Fundamentals and Applications:* Turner, A. P. F., Karube, I., Wilson, G. S. (Eds.). New York: Oxford University Press, pp. 481–530.

Boretos, J. W. (1973), *Concise Guide to Biomedical Polymers*. Springfield, IL: Charles C. Thomas.

Boretos, J. W. (1980), in: *Synthetic Biomedical Polymers Concepts and Applications:* Szycher, M., Robinson, W. J. (Eds.). Westport, CT: Technomic Publishing Company, pp. 187–200.

Boretos, J. W., Pierce, W. S. (1968), *J. Biomed. Mater. Res. 2*, 121–130.

Bowman, L., Meindl, J. D. (1986), *IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-33*, 248–255.

Brinkman, E., Poot, A., van der Does, L., Bantjes, A. (1990), *Biomaterials 10*, 200–205.

Cagle, C. V. (1972), *Handbook of Adhesive Bonding*. New York: McGraw-Hill.

Charlson, E. J., Sabeti, R., Charlson, E. M., Yasuda, H. K. (1989), *Mat. Res. Soc. Symp Proc. 154*, 91–96.

Clark, Jr., L. C., Noyes, L. K., Spokane, R. B., Sudan, R., Miller, M. L. (1988), in: *Methods in Enzymology*, Vol. 137 – *Immobilized Cells and Enzymes:* Mosbach. K. (Ed.). San Diego, CA: Academic, pp. 68–89.

Cobian, K. E., Jevne, A. H., Schrantz, J. C. (1984), *Evaluation of Epoxy Adhesives for Implantable Medical Devices*. Dearborn, MI: Soc. Manufacturing Engineers. technical paper No. AD 84-598.

Coury, A. J., Jevne, A. H., Calahan, P. T. (1983), in: *Adhesion Aspects of Polymeric Coatings:* Mittel, K. L. (Ed.). New York: Plenum Press, pp. 163–172.

Donaldson, P. E. K. (1976), *IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-23*, 281–285.

Eberhart, R. C. (1985), *Surg. Clin. North Am. 65*, 1025–1040.

Eberhart, R. C., Munro, M. S., Frautschi, J. R., Lubin, M., Clubb, Jr., F. J., Miller, C. W., Sevastianov, V. I. (1987), *Ann. N. Y. Acad. Sci. 516*, 78–95.

Frisch, E. E. (1985), in: *Advances in Biomaterials I:* Lee, S. M. (Ed.). Lancaster, PA: Technomic Publishing Company, pp. 143–156.

Goff, D. L., Yuan, E. L., Long, H., Neuhause, H. J. (1989), in: *Polymers for Electronics Packaging and Interconnection, ACS Symposium Series 407:* Lupinski, J. H., Moore, R. S. (Eds.). Washington, DC: American Chemical Society, pp. 140–151.

Grisel, A., Francis, C., Verney, E., Mondin, G. (1989), *Sens. Actuators 17*, pp. 285–295.

Grunze, M., Unertl, W. N., Gnanarajan, S., French, J. (1988), *Mat. Res. Soc. Symp. Proc. 108*, 189–199.

Haggerty, H. S., Lusted, H. S. (1989), *Acta Ontolaryngol. 107*, 13–22.

Hagihari, B., Ishibashi, F., Sato, N., Minami, T., Okada, Y., Sugimoto, T. (1981), *J. Biomed. Eng. 3*, 9–16.

Hayward, J. A., Chapman, D. (1984), *Biomaterials 5*, 135–142.

Hetke, J. F., Najafi, K., Wise, K. D. (1990), *Sensors and Actuators A21–A23*, 999–1002.

Hirosu, T., Ohnishi, S. (1980), *J. Adhesion 11*, 57–67.

Hlady, V., Van Wagenen, R. A., Andrade, J. D. (1985), in: *Surface and Interfacial Aspects of Biomedical Polymers*, Vol. 2 – *Protein Adsorption:* Andrade, J. D. (Ed.). New York: Plenum; pp. 107–108.

Ho, N. J., Kratochvil, J., Blackburn, Janata, J. (1983), *Sens. Actuators 4*, 413–421.

Hoffman, A. S. (1984), *Adv. Polym. Sci. 57*, 141–157.

Hoffman, A. S. (1987), *Ann. N. Y. Acad. Sci. 516*, 96–101.

Horbett, T. A. (1982), in: *Biomaterials: Interfacial Phenomena and Applications, Adv. Chem. Ser. 199:* Cooper, S. L., Peppas, N. A. (Eds.). Washington (DC): American Chemical Society, pp. 233–244

Houwink, R., Salomon, G. (1965), *Adhesion and Adhesives*. New York: Elsevier.

Huber, R. J. (1985), in: *Solid State Chemical Sensors*. New York: Academic Press, pp. 119–162.

Hunnicutt, M. L. (1984), *Spectroscopic Characterization of Molecules Covalently Bound to Microparticulate Silica*. Duke Univ., Durham, NC: Ph. D.

Thesis, pp. 83–86.
Huntsburger, J. R. (1981), *J. Adhesion 12*, 2–12.
Huxtable, R. F., Fatt, I. (1974), *J. Appl. Physiol 37*, 435–438.
Jacobs, H. A., Okano, T., Kim, S. W. (1989), *J. Biomed. Mat. Res. 23*, 611–630.
Janata, J. (1989), *Principles of Chemical Sensors*. New York: Plenum Press.
Janata, J., Huber, R. J. (1985), in: *Solid State Chemical Sensors*. New York: Academic Press, pp. 66–118.
Jennings, C. W. (1972), *J. Adhesion 4*, 25–38.
Jones, G. W., Shaw, J. E., Barr, D. E. (1989), in: *Principles of Electronic Packaging*, Sepraphim D. P., Lasky, R., Li, C. Y. (Eds.). New York: McGraw-Hill.
Kazacos, M., Skalsky, M., Skyllas-Kazacos (1985), *Life Support Sys. 3*, 189–205.
Kim, S. W., Feijen, J. (1985), *CRC Crit. Rev. Biocompat. 1*, 229–260.
Kinloch, A. J. (1979), *J. Adhesion 10*, 193–219.
Ko, W. H. (1985), in: *Implantable Sensors for Closed-Loop Prosthetic Systems:* Ko, W. H. (Ed.). Mount Kisco, N.Y.: Futura Publishing Company, pp. 259–304.
Ko, W. H., Spear, T. M. (1983), *IEEE Eng. in Medicine and Biology 2*, 24–38.
Lee, J. H., Kopecek, J., Andrade, J. D. (1989), *J. Biomed. Mat. Res. 23*, 351–368.
Lee, H., Neville, K. (1971), *Handbook of Biomedical Plastics*. Pasadena, CA: Pasadena Technology Press.
Leininger, R. I. (1972), *CRC Crit. Rev. Biomedical Eng. 1*, 333–381
Lelah, M. D., Cooper, S. L. (1986), *Polyurethanes in Medicine*. Boca Raton: CRC Press.
Lenz, R. W. (1967), *Organic Chemistry of Synthetic High Polymers*, New York: Interscience Publishers.
Leyden, R. N., Basiulis, D. I. (1989), *Mat. Res. Soc. Symp. Proc. 10*, 627–633.
Ligler, F. S., Fare, T. L., Seib, K. D., Smuda, J. W., Singh, A., Ahl, P., Ayers, M. E., Dalziel, A., Yager, P. (1988), *Med. Instrum. 22*, 247–256.
Loeb, G. E., Walker, A. E., Uematsu, S., Konigsmark, B. W. (1977a), *J. Biomed. Mater. Res. 11*, 195–210.
Loeb, G. E., Bak, M. J., Salcman, M., Schmidt, E. M. (1977b), *IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-24*, 121–128
Lutz, A. L., Scheibert, K. A. (1989), in: *Polymers for Electronics Packaging and Interconnection, ACS Symposium Series 407:* Lupinski, J. H., Moore, R. S. (Eds.). Washington, DC: American Chemical Society, pp. 275–283.
Macay, R. S. (1970), *Bio-Medical Telemetry*, 2nd ed. New York: John Wiley.
Maechling-Strasser, C., Déjardin, Ph., Galin, J. C., Schmitt, A., Housse-Ferrari, V., Sébille, B., Mulvihill, J. N., Cazenave, J. P. (1989), *J. Biomed. Mat. Res. 23*, 1395–1410.
Manhattan, C. H. (1987), *Semin. Hemost. Thromb. 13*, 1–130.
Margules, G. S., Hunter, C. M., MacGregor, D. C. (1983), *Med. Biol. Eng. Comput. 21*, 1–8.
Masterton, W. L., Slowinski, E. J. (1969), *Chemical Principles*. Philadelphia: W. B. Saunders Company.
McHardy, J., Basiulis, D. I., Angsten, G., Higley, L. R., Leyden, R. N. (1989), in: *Polymers for Electronics Packaging and Interconnection, ACS Symposium Series 407:* Lupinski, J. H., Moore, R. S. (Eds.). Washington, DC: American Chemical Society, pp. 168–175.
McKinley, B. A., Wong, K. C., Janata, J., Jordan, W. S., Westenskow, D. R. (1981), *Crit. Care Med. 9*, 333–339.
Mercer, H. D., White, R. L. (1978), *IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-25*, 494–500.
Merrill, E. W., Salzman, E. W. (1983), *ASAIO J. 6*, 60–64.
Mordern Plastics Encyclopedia (1990), New York: McGraw-Hill.
Morizumi, T. (1988), *Thin Solid Films 160*, 413–429.
Munkholm, C., Walt, D. R., Milanovich, F. P., Klainer, S. M. (1986), *Anal. Chem. 58*, 1427–1430.
Nagaoka, S., Mori, Y., Tanzawa, H., Kikuchi, Y., Inagaki, F., Yokota, Y., Noishiki, Y. (1987), *ASAIO J. 10*, 76–78.
National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group (1985), *Guidelines for Blood-Material Interactions*. Bethesda, MD: National Institutes of Health (Publication No. 85-2185), pp. 19–63.
Noll, W. (1968), *Chemistry and Technology of Silicones*. New York: Academic Press.
Nova Tran Corporation (1990), *Parylene Conformal Coatings, Specifications, Properties, and Parylene Biomedical Data*. Clear Lake, WI.
Ohshiro, T., Liu, M. C., Kambayashi, J., Mori, T. (1988), in: *Methods in Enzymology*, Vol. 137 – *Immobilized Cells and Enzymes:* Mosbach, K. (Ed.). San Diego, CA: Academic, pp. 529–545.
Orgeret-Ravanat, C., Gramain, Ph., Déjardin, Ph., Schmitt, A. (1988), *Colloids Surfaces 33*, 109–119
Owen, D. R., Zone, R. M. (1985), in: *Micromachining and Micropackaging of Transducers:* Fung, C. D., Cheung, P. W., Ko, W. H., Flemming, D. C. (Eds.). Amsterdam: Elsevier Science Publishers, pp. 19–26.
Patrick, R. L. (1969), *Adhesion and Adhesives*, Vol. 2. New York: Marcel Dekker
Pauly, S. (1989), in: *Polymer Handbook:* Brandrup, J., Immergut, E. H. (Eds.). New York: John Wiley & Sons.
Plueddemann, E. P. (1982), *Silane Coupling Agents*. New York: Plenum Press.
Policastro, P. P., Lupinski, J. H., Hernandez, P. K. (1989), in: *Polymers for Electronics Packaging and Interconnection, ACS Symposium Series 407:* Lupinski, J. H., Moore, R. S. (Eds.). Washington, DC: American Chemical Society, pp. 140–151.
Potje-Kamloth, K., Janata, P., Janata, J., Josowicz, M. (1989), *Sens. Actuators 18*, 415–425.
Prohaska, O. (1987), in: *Biosensors, Fundamentals and Applications:* Turner, A. P. F., Karube, I., Wilson, G. S. (Eds.). New York: Oxford University Press, pp. 377–389.

Regnault and Picciolo (1987), *J. Biomed. Mater. Res.: Applied Biomaterials 21*, 163–180.
Reichert, W. M., Bruckner, C. J., Joseph, J. (1987), *Thin Solid Films 152*, 345–376.
Reid, J. S., Rosenberg, G., Pierce, W. S. (1985), *J. Biomed. Mat. Res. 19*, 1181–1202.
Rodriguez, F. (1982), *Principles of Polymer Systems*, 2nd ed. New York: Hemisphere Publishing Company.
Rolfe, P. (1988), *J. Biomed. Eng. 10*, 138–145.
Ronning, J. A., Jevne, A. H. (1983), *Moisture Effects on Passivated Hybrid Circuits, 3rd Workshop on Moisture Measurement and Control for Semiconductor Devices*. Gaithersburg, MD: National Bureau of Standards, 1983.
Rosato, D. V. (1983), in: *Biocompatible Polymers, Metals and Composites:* Szycher, M. (Ed.). Lancaster PA: Technomic Publishing Company, pp. 1019–1067.
Sander, L. C., Wise, S. A. (1984), *Anal. Chem. 56*, 504–510.
Sasso, S. V., Pierce, R. J., Walla, R., Yacynych, M. (1990), *Anal. Chem. 62*, 1111–1117.
Schmidt, R. G., Bell, J. P. (1989), *J. Adhesion 27*, 135–142.
Sepraphim, D. P., Lasky, R., Li, C. Y. (1989), *Principles of Electronic Packaging*. New York: McGraw-Hill.
Severinghaus, J W. (1968), *N. Y. Acad Sci. 148*, 115–132.
Sharma, C. P., Chandy, T., Sunny, M. C. (1987), *J. Biomat. Appl. 1*, 533–552.
Sharma, C. P., Joseph, G. (1985), *J. Coll. Inter. Sci. 111*, 534–536.
Shichiri, M., Yamasaki, Y., Kawamori, R., Ueda, N., Sekiya, M. (1987). *GBF Monogr. 10*, 95–100.
Shimada, K., Yano, M., Shibatani, K., Komoto, Y, Esashi, M., Matsuo, T. (1980), *Med. Biol. Eng. Comput. 18*, 741–745.
Sittampalm, G., Wilson, G. S. (1983), *Anal. Chem. 55*, 1608–1610.
Smith, T. (1980). *J. Adhesion 11*, 243–256.
Smoloinky, G., Lifshitz, N, Ryan, V. (1989), *Mat. Res. Soc. Symp. Proc. 154*, 173–182.
Strobel, H. A., Heineman, W. R. (1989), *Chemical Instrumentation: A Systematic Approach*. New York: Wiley, pp. 1000–1023.
Traeger, R. K. (1977), *IEEE Trans. Parts, Hybrids, and Packaging, PHP-13*, 147–152.
Turner, A. P. F., Karube, I., Wilson, G. S. (1987), *Biosensors, Fundamentals and Applications*. New York: Oxford University Press.
Tyzor® (1989), Organic Titanates, DuPont Performance Products, Wilmington, DE.
Ueda, N., Sekiya, M., Yamasaki, Y., Kawamori, R., Shichiri, M. (1987), *GBF Monogr. 10*, 265–266.
Wake, W. C. (1978), *Polymer 19*, 291–308.
Wang, J., Hutchins, L. D. (1985), *Anal. Chem. 57*, 1536–1541.
Wilkins, E., Radford, W. (1990), *Biosensors and Bioelectronics 5*, 167–213.
Williams, D. F. (1981), *Biocompatibility of Clinical Implant Materials*, 1 and 2. Boca Raton: CRC Press.
Wilson, A. M., Laks, D., Davis, S. M. (1980), *Org. Coatings Plastics Ind. 43*, 470–475.
Wilson, A. M. (1981), *Thin Solid Films 83*, 145–163.
Winn, R. A., Redinger, P., Williams, K. (1989), *J. Biomat. Applications 3*, 635–648.
Wong, C. P. (1988), *Adv. Polymer Sci. 84*, 63–83.
Woodward, S. C. (1982), *Diabetes Care 5*, 278–281.
Woodward, S. C., Salthouse, T. N: (1986), in: *Handbook of Biomaterials Evaluation: Scientific, Technical, and Clinical Testing of Implant Materials:* von Recum, Andreas (Ed.). New York: Macmillan, pp. 364–378.
Yasuda, H., Clark, H. G., Stannett, V. (1968), in: *Encyclopedia of Polymer Science and Technology 9*, 794–807.
Yeh, Y.-S., Iriyama, Y., Matsuzawa, Y., Hanson, S. R., Yasuda, H. (1988), *J. Biomed. Mat. Res. 22*, 795–818.
Zhujun, Z., Zhang, Y., Wangbai, M., Russell, R. Shakhsher, Z. M., Grant, C. L., Seitz, W. R., Sundberg, D. C. (1989). *Anal. Chem. 61*, 202–205.

10 可植入电极和电子装置用材料

Patrick K. Campbell

Advanceo Cardiovascular Systems. Inc. ,Santa Clara,CA,U. S. A.

Kelly E. Jones

Department of Bioengineering,University of Utah,Salt Lake City,UT,U. S. A.

(成国祥 译 姚康德 校)

目 录

10.1 可植入电子装置回顾 …… 294

10.1.1 功能性神经肌肉刺激 …… 294

10.1.2 神经修复 …… 295

10.1.3 药物注入泵 …… 295

10.2 电刺激和记录的生理学基础 …… 295

10.3 可植入电极 …… 296

10.3.1 电荷注入法 …… 296

10.3.2 循环伏安法 …… 297

10.3.3 实际与几何表面积 …… 298

10.3.4 电极腐蚀 …… 298

10.3.5 记录电极 …… 298

10.4 电极材料 …… 299

10.4.1 铂及其合金 …… 299

10.4.2 金 …… 299

10.4.3 氧化铱 …… 300

10.4.4 不锈钢 …… 300

10.4.5 Elgiloy 和 MP35N …… 301

10.4.6 电容器电极 …… 301

10.4.7 碳和碳纤维 …… 302

10.5 封装材料 …… 303

10.5.1 金属密封外壳封装 …… 304

10.5.2 氮化硅 …… 305

10.5.3 聚合物封装 …… 305

10.5.3.1 硅橡胶 …… 305

10.5.3.2 聚氨酯 …… 306

10.5.3.3 Parylene C …… 306

10.5.3.4 聚酰亚胺 …… 306

10.5.3.5 碳氟化合物 ………………………………………………………… 306
10.5.3.6 环氧树脂 ………………………………………………………… 307
10.5.4 陶瓷/玻璃封装 ………………………………………………………… 307
10.6 引线技术 ………………………………………………………… 307
10.6.1 引线 ………………………………………………………… 307
10.6.2 遥测技术 ………………………………………………………… 309
10.7 发展前景 ………………………………………………………… 309
10.7.1 电子植入物 ………………………………………………………… 309
10.7.1.1 微型硅基植入物 ………………………………………………………… 310
10.7.2 电极 ………………………………………………………… 311
10.7.3 封装 ………………………………………………………… 311
10.8 结论 ………………………………………………………… 311
10.9 参考文献 ………………………………………………………… 312

符号与缩语表

E_p	金属点状腐蚀电位
dV/dt	刺激电位变化速率
AIROF	正极形成氧化铱薄膜
CHEMFET	化学敏感场效应晶体管
CV	循环伏安法
CVD	化学气相沉积
DBS	拉制铜焊的导线束
FEP	氟乙基丙烯
FNS	功能性神经肌肉刺激
LTI	低温各向同性
PTFE	聚四氟乙烯
RHE	可逆氢电极
SCE	饱和甘汞电极

• p. 348 •

10.1 可植入电子装置回顾

过去的30年中人们开发了许多可植入电子装置，其中有些装置现在已经常性地用于人体，它们包括从简单的经皮植入物（控制导线经皮肤）到采用了先进的可编程序微型计算机控制的装置。

大多数此类装置的功能可分为两大类：(1)功能性神经肌肉刺激(FNS)，它涉及以电刺激恢复丧失的肌肉功能；(2)神经修复术，它与神经系统连系以电极刺激神经元或由神经元记录，以试图恢复丧失的神经功能。使控制的药物流释放至患者的药物注入泵则不属于上述类别的可植入电子装置。

多数此类可植入电子装置为一系列组件：电极、引线、电子仪器和封装电子部件的不同组合。为使这些部件在体内成功地运行，一定要对所用的材料予以充分注意。在详细介绍此类系统所用的组件材料之前，先对目前临床应用的可植入装置作一概述。

10.1.1 功能性神经肌肉刺激

功能神经肌肉刺激的装置包括业已常规应用的装置和仍处于研究阶段的装置。心脏起搏器是迄今技术先进且应用广泛的最成功的FNS植入物(Mond，1983)，这种装置由三个主要部件组成。脉冲发生器在皮下植人，它带有电子部件和电源，此类电子部件通常由微型计算机控制，且将部件密封在气密性的金属容器内；电极引线为一由包覆于柔性聚合物外壳中绕成螺旋导线的长电缆。此引线将脉冲发生器和一个或多个电极相连，这些电极可响应心脏肌肉的刺激。图10-1是起搏器的照片，可见到其脉冲发生器、引线与电极。

可植入性去纤颤器为结构类似于起搏器的装置，它可监测心脏及心室颤动发作，即心脏的一种非同步的致命收缩。去纤颤器引线和心脏外表面的大的片状电极相连。当检测到颤动时，去纤颤器对心脏产生一大的电击，试图恢复正常的同步心脏跳动(Troup，1989)。

• p. 349 •

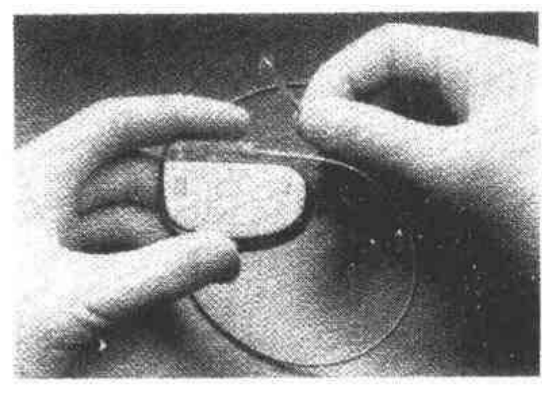


图10-1　现代速率响应心脏起搏器、包括脉冲发生器、引线和尖端下的电极，该尖端确保长期固定在心脏内(经Medtronic同意)

许多病人患有慢性换气机能不全，需要某种呼吸帮助，膈神经的电刺激可引起隔膜收缩，以产生一次换气。开发的膈刺激器由一个或二个带引线的电极及相连的电子部件组成。此环氧树脂包覆的电子部件带有射频(RF)接收机，这些部件植入胸壁皮肤下面，其引线涂上硅橡胶作电绝缘层，而铂带电极与神经接触(Glenn和Phelps，1985)，此电子部件的动作(引起呼吸)可由皮肤发射到电子装置的RF信号控制。

功能性神经肌肉刺激(FNS)用于矫正脊柱侧凸，这是大多数青少年中发现的脊柱弯

曲,带有铂螺旋电极的改进起搏器用于长期刺激背脊肌肉以矫正弯曲(Herbert 和 Bobechko,1989)。还有许多 FNS 装置尚未推向商品化。此类装置包括控制排尿的膀胱假体(Tanagho 等,1989),螺旋线电极植入物以电刺激恢复四肢麻痹的手抓力(Kilgore 等,1989),和截瘫病人的肌肉控制电极以使其站立或行走(Jaeger 等,1989;Graupe,1989)。

10.1.2 神经修复

神经修复采用与神经系统连系的装置,由于许多神经生理系统的复杂性,仅少数神经修复装置的进展达到初期研究阶段。听力恢复器为商品销售的神经修复装置,由于大多数耳聋病人内耳蜗的电刺激会引起声感,所以开发的一些装置带有可介入耳蜗的一个或多个铂或铱电极。大多数此类装置可在耳后完全植入,并通过置于此植入物上方皮肤上一个或多个外发射线圈接收功率且控制信号。病人戴一个小型隐性微音器,此微音器的输出经处理且作为刺激波形传输至耳蜗内的电极(Tyler 等,1989)。不同的听力修复术从患者只能听到大声到患者可在电话中联络的装置均奏成效(Parkin,1987)。

临床上偶尔应用的另外一些神经修复装置是为很好地刺激中央神经系统非特异区而设计的简单装置。它们包括刺激小脑以治疗癫痫的系统(Van Buren 等,1978),脊髓刺激以减疼(Fiume 等,1989)及局限癫痫病患者发作病灶的脑内记录电极(Spencer 等,1990)。

10.1.3 药物注人泵

• p.350 •

为了更好地控制糖尿病的症状,一些公司开发了植入性泵和电子部件以确保胰岛素恒定输注速率。此类泵类似起搏器,通常也封装在金属容器内。它们也有一导管供皮下、静脉或插入腹膜传送胰岛素。由于一些技术问题如胰岛素流动缓慢,导管阻塞和感染,此类装置未被广泛采用(Selam,1988)。

10.2 电刺激和记录的生理学基础

体内电极和电子装置的主要用途之一是取代、监测或诱发体内细胞动作电位形式的天然电信号的传播。因而,有必要对隐藏在此动作电位下的生理学原理有所了解是重要的。

生物的每个活细胞为一膜所包围,此膜将细胞内成分和其外界环境隔开。这种膜主要由脂质双层组成,许多特异蛋白质与之相连。细胞膜的主要功能是控制物质的进出。物质经过细胞膜有许多机理,其中包括溶质扩散、渗透(溶剂经半透膜扩散)、吞噬作用或胞饮作用(由细胞膜吞食物质)和活性传输(物质逆着一定浓度梯度经细胞膜以膜蛋白为介导的耗能传输)。选择渗透和不同离子经膜的传输会在膜两边产生一电位差(Nernst 电位)。

对一典型的肌肉或神经细胞,若此细胞处于"静止"时,如果有浓度梯度和渗透,就会在细胞内产生-60到-90mV 的 Nernst 电位(相对于细胞膜外侧)。此电位称为静止电位。如果神经或肌肉细胞膜受外界影响去极化使电位更负些,在某给定的去极化水平,此膜对某些离子渗透性会呈现突变。这种变化缘于介导离子经膜传输的膜蛋白的电位依从性,可使膜电位变化到$+20$到$+30$mV。然后发生一系列复杂的时间和电位依从性序列

(仍由响应离子的活性传输膜蛋白为媒介)使膜电位回复至其静止值。对一典型的神经元或骨骼肌肉细胞,这种活性序列在数百至数千微秒时间内发生。这种迅速去极化而最终又再极化称为动作电位。动作电位启动的电位称为阈电位. 对于某种给定类型的细胞,所有的动作电位都相同,其大小、持续时间等无显著差异;这是一种全有或全无事件。

引起膜去极化的刺激是变化的。由相邻细胞释出的化学物质称为神经递质,它能充分地改变膜的渗透性,足以使膜去极化至阈值。一些细胞(这些细胞称为传感接受体)的膜可响应光或机械刺激而改变渗透性。对本章主题极为重要的就是能用一刺激电极达到阈电位。

• p. 351 •

细胞膜可以并联电阻器和电容器建模,电容器由一离子"电池"保持其带电荷。如前所述,诱发动作电位所需的临界条件是膜的去极化。这可通过刺激电极的激发电流使膜电容放电而达到。当有足够的电荷(每单位表面积)传递到膜上时,该膜将去极化至阈值。然而,这里有些电荷将由膜电阻泄漏而丧失。因而,用于传递电荷的电流越大,膜电容放电更加有效。在一最小刺激电流水平之下,泄漏电流将和刺激电流相等,膜电容不会放电。因此,刺激有两个关键要求,使膜(每单位表面积)有足够的电荷,且(每单位表面积)通过足够大的电流。

若能以电极尖端置于细胞的内部,则很容易使其膜电位提高至任何所需水平。然而,此类细胞内电极一般很难制造、植入,且难以长期保持在位。因此,电极在许多临床上的有效应用取决于使用细胞外电极。细胞外电极的功能为可在细胞外液中产生电位梯度,它会引起电流经某些点流进细胞内,再由某些点流出细胞膜(Ranck,1981)。

对许多形状如锥点、球或半球状的电极来说,离电极最近的细胞与较远离电极的细胞相比可在较小电极电流下受刺激,因为电流密度随离电极距离增大而减小,且电位梯度靠近电极表面时最高。同样的道理,较小的电极提供更为专一的刺激,此类电极能以不同的空间取向刺激细胞,因为此电位梯度不只沿一轴取高值(这和在一个方向建立电位梯度的平板电极相反)。

一旦沿膜的某一部位形成动作电位,就会在周围细胞外液中产生离子电流,相邻部位细胞膜的膜电位会升至阈值,则导致动作电位的活动序列在此新部位重复,从而使动作电位沿膜长度传导,这就是信号由脑传送至肌肉的过程。信号由接受器传递至脑,而收缩经某些类型的肌肉传导。

因为生物细胞内和细胞外空间的离子溶液是电子的很不良导体,电流的流动通常由离子运动而实现。因此,在生理溶液中插入导电电极,并施加电位时不能保证电流通过。为使电流流动,必定存在一种机制能使电极内的电子电流转变为溶液中的离子电流。这通过在电极-电解质溶液界面的各种电化学反应而实现。此类反应的性质决定,刺激的功效、通过电极的电流的数量和电荷、以及电极或相邻组织可能产生的损伤程度。

• p. 352 •

10.3 可植入电极

10.3.1 电荷注入法

为了使电荷由电极传输至生理溶液,可考虑三种基本机制:电容性、可逆感应反应和

不可逆感应反应。

电容性 当电位施加于水溶液中的电极时，电极上产生的电荷将从溶液中吸引相反电荷的离子，这些离子由一层偶极-取向水分子从该电极分离，此种离子/水排列类似双层，从而起到电容器的作用，其中两种电荷（溶液中的离子，电极内的电子）区域为一电解质层（水分子层）隔离。当此双层充电，一般到约 20～30$\mu C/cm^2$（表面积）时，可通过有限量的电荷。由于介电层很薄，此数值相对较大。电容电荷传输为非常安全的刺激方法，因为它不产生化学质点，实际上在此电极/电解质界面无电荷流过。

可逆感应反应 一旦双层电容器充电，且此电极电位达足够数值，则产生感应反应，且生成新质点。当此类质点结合于表面，或成为电解质的正常组成部分时，此反应为可逆的。理论上，一反应的逆转可简单地由刺激电流变向而实现。例如铂电极，可能产生氧化铂层形成/移除，与渗氢两种反应：

$$Pt + H_2O \rightleftharpoons PtO + 2H^+ + 2e^- \tag{10-1}$$

$$Pt - H \rightleftharpoons Pt + H^+ + e^- \tag{10-2}$$

这些反应进行时，所产生的质点既可和电极表面结合（PtO，Pt－H）亦可能（以 H^+、H_2O）早已存在于溶液中。因此，反应易于藉相反方向通电流而逆转。应该指出的是有些反应虽是可逆的，但会（由产生或消耗 H^+ 或 OH^-）充分地改变电极附近的 pH 而损伤组织或电极。

不可逆感应反应 在此类反应中，产生的新质点可从电极表面扩散而离开。因此，这种刺激的效应不能逆转，且此类新质点引入组织会产生有害作用，例如释放氢或氧（电解）或（在盐水中）形成金属氯化配合物。

$$H_2O \rightleftharpoons 2H^+ + 1/2O_2(g) + 2e^- \tag{10-3}$$

$$H_2O \rightleftharpoons H_2(g) + O^{-2} + 2e^- \tag{10-4}$$

$$Pt + 4Cl^- \rightleftharpoons (PtCl_4)^{-2} + 2e^- \tag{10-5}$$

因这些新质点对组织可能有潜在的损害，一般希望避免产生不可逆感应反应的材料和条件。

10.3.2 循环伏安法

・p. 353・

如上所述，为刺激给定的细胞，需要经细胞膜通过足够的电荷密度（每单位面积的电荷），因此，用于刺激的电极一定要能在每单位电极表面积通过足够的电荷，采用称为循环伏安法的技术可测定一电极的电荷传输能力。

通过其它技术确定在电化学充电传输过程发生了什么反应后，可用循环伏安法（CV）测定此反应发生的实际电位及由非电解质机制传输的电荷量。循环伏安法将要研究的电极置于适宜的电解质中，相对于一标准电极（如可逆氢电极（RHE）或饱和甘汞电极（SCE））以恒定的 dV/dt，通常 100mV/s，在一定的电位范围循环，然后测定所产生的电流且将其对电位作图。铂的典型循环伏安图示于图 10-2。图中的峰表示某给定电荷传输机制在某一电位开始起作用。因为电位扫描速率恒定，横坐标也代表时间，因而循环伏安谱曲线下的面积可被积分以求所传输的总电荷，它常对该电极的表面积归一化。在某些极小和极大电位下，会发生电解，此可由恒定电位下电流的陡增来确认，此电位称为析气极限

电位(gassing limits)。

应指出的是由循环伏安谱积分确定的该电极的总电荷传输量,对确定 dV/dt 有特异性。在较高扫描速率下(可能在方波刺激脉冲边缘产生)因占优势的动力学令阻止所有电荷传输机制开始起作用,因此,给定电极在高 dV/dt 下的实际电荷传输量常小于慢扫描速率循环伏安法的积分所得值。因而电荷传输量必须用实际刺激脉冲测定,且由循环伏安法测定时要使电极保持在安全电位范围内。

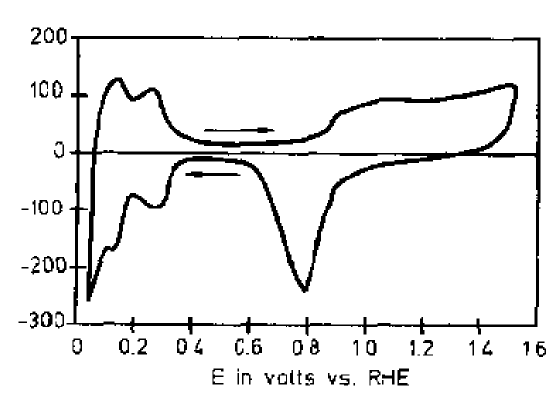


图 10-2 铂电极在磷酸盐缓冲盐水(pH=7.3)中以 100mV/s 扫描的典型的循环伏安谱,箭头表示电位扫描的方向

10.3.3 实际与几何表面积

对电极或电极材料而言,电荷传输量一般以 $\mu C/cm^2$ 表示,这里弄清讨论的是"实际"或"几何"表面积是重要的。"实际"指考虑表面粗糙度和空隙率的实际表面积,它常大于或等于几何面积。甚至抛光很亮的铂表面,其表面粗糙因子(实际对几何表面积的比例)为 1.5~2。虽然用实际表面积来表示的报道结果更可直接比较,但实际表面积常难于测定,因而大多数研究报道用几何表面积表示,这里,除特别指出外,均以几何表面积给出。

· p. 354 ·

10.3.4 电极腐蚀

电极处于活组织中,即处于含水、离子的环境、且伴随温度的升高,并进行恒定运动中。所以,它对所有常见的腐蚀作用高度敏感(Kruger,1979)。基于这种原因,除贵金属以外目前只有少数金属用于长期装置中。

再者由像方程(10-5)这类反应,通过金属电极的刺激会引起电池作用腐蚀,为了抑制此类反应的影响,常应用平衡电荷双相刺激(在电极上记录相等的阳极和阴极的电荷)(Lilly,1955)。然而,对这种方法的效果一直有争议。Delgado(1960)发现单相和平衡双相脉冲的体内效应无显著差异。Weinman(1965)确认采用双相脉冲并不能保证在电极/电解质界面上产生的电化学事件的对称性。已提出比活性电荷平衡更简单的方法,如电容偶合刺激脉冲或应用一种所谓"抽气装置"(exhauster)电路(它使刺激脉冲间的刺激电极到参比电极短路)以防止在电极上聚集过多的电荷(Donaldson 和 Donaldson,1986a,b)。其它人则试图在一双相脉冲上采用稍过量的电荷作为一种阴极保护(McHardy 等,1977)。

几何因素也对刺激电极的腐蚀速率的测定产生影响,一般由电极流出电流的数量在表面是不均匀的,边缘和锐角点将起'电流提升器'作用,使其单位面积较同一电极的平面积通过更多的电流,因而在这些部位的电池作用腐蚀速率较高,减少此类提升器的方法包括使用凹盘电极(Rubinstein 等,1987)和球形或半球状电极。

10.3.5 记录电极

许多情况下,植入的电极起记录装置的作用。最好的例子为心脏起搏器中应用的记录

电极，它感知心脏电位以确定特殊的控制方案。此类电极通常和超高阻抗放大器相连，因而只需通过很小的电流即可。

因此对所选记录用电极材料的要求较为宽松。最重要的判据可能是稳定、低噪和低极化过电位。经电极/电解质界面可观察到一个电位降。

10.4 电极材料

10.4.1 铂及其合金

· p. 355 ·

铂是刺激电极用得最广泛的一种材料。它具有良好的力学性质、优异的血液相容性、低腐蚀速率且其电荷传输机制容许电流可逆通过。它以安全和有效而著称，已用于研究工作和临床如耳蜗刺激器和心脏起搏器等装置。

许多制造厂以涂覆或未涂覆的丝、线、片和箔供应铂及其合金。此外，它易于溅射成薄膜，并能由溶液电化学沉积。由于铂金属相当软，在力学刚性要求严格的应用中常使用合金如80%Pt/20%Ir。一般认为Pt/Ir合金的电极性质类似铂，电极的表面积可借镀铂而增大，即在原先的表面上经电化学沉积一层多孔的铂。

铂和大多数材料一样，借助双层充电能够通过有限量的电荷。随之，正如以前讨论过的可逆机制为表面氧化和氢渗镀，可能产生某些不希望的(由于其不可逆性和潜在有害产物)反应包括氯化物的氧化和电解气体的生成(Brummer 和 Turner，1975)。

Brummer 等(1977)发现盐水中的铂电极保持刺激电荷密度低于300μC/cm²(几何面积)时，其氯化物氧化速率不显著。然而发现铂溶解对铂化表面约50ng/C和对平整表面为700ng/C，且Pt溶解速率对阴极第一次脉冲要低于阳极第一次脉冲。

Brummer 和 Turner(1977)在双向脉冲刺激脑脊髓液的另一研究中发现，铂的电荷密度(以析气极限电位为基准)的安全水平的保守值对阳极第一次脉冲为300μC/cm²(实际面积)，对阴极第一次脉冲为350μC/cm²(实际面积)。

Agnew 等(1986)研究了猫生长敏感皮层中的Pt/30%Ir电极，使用的电荷密度为100～3200μC/cm²。该组织受刺激期间24h，或一天23h达7天。虽然电流密度低于800μC/cm²，短时间间隔内无神经损伤的证据。于密度为200μC/cm²或更高时则可观察到铂的溶解。在神经产生损伤的电荷密度下，受损组织的体积要比受电流刺激的组织体积小得多。因而这些研究者们认为此损伤是电极在该区域的溶解产物所致，而不是刺激本身的影响。然而，在其后的研究中，将铂和五氧化钽电容刺激电极直接放在猫的皮层内，发现这两种类型电极在80～120μC/cm²密度刺激7h引起相似的神经损伤(Agnew 等，1987)。由此可认为在此电荷密度下，组织受电荷损害。

Kelliher 和 Rose(1989)对安全电荷传输提出了更为保守的估计。他们根据铂电极在碳酸盐缓冲盐水中的析气极限电位，提出最大安全电荷密度约为50μC/cm²。

10.4.2 金

· p. 356 ·

金作为另一种可用做电极材料的贵金属，应用场合要比铂少得多，通常认为其无毒

(Dymond 等，1970)且当其钝态应用(无电流通过)时，很少或无腐蚀产生(Bernstein 等，1977)。因此通常在非刺激(如记录)应用是安全的。然而，当通过电流时，金比大多数其它贵金属发生腐蚀要快得多。Bernstein 等(1977)观察到金电极用以通过双相电荷密度 $50\mu C/cm^2$ 时显著腐蚀。最近，Robblee 等(1989)测出刺激金电极的溶解速率为 0.2～3.5ng/cm²/C，且指出它要比类似条件下的铂电极的溶解速率大 2 个数量级。

许多制造厂提供各种纯度、直径及适用于植入装置的金丝。此外，金在半导体工业中常用做导体，采用普通的溅射、电子线蒸发技术以及电化学沉积等方法可将其在基材上沉积成薄膜。

10.4.3 氧化铱

设计用于神经修复的电极一般制得相当小，因而对这种电极材料的要求之一是要通过高电流密度而无有害影响，对此类应用活性铱(氧化铱)为一很有发展前景的材料。

铱金属在 0～1.5V(对 RHE)间循环而活化时，生成多层氧化铱且其表面吸附 OH^-。阳极生成的氧化铱薄膜表面称为 AIROF。将其用作刺激材料，由铱的不同价态的变化可传输许多电荷(Michell 等，1976；Kotz 等，1984)例如：

$$Ir(OH)_3 \rightleftharpoons IrO(OH)_2 + H^+ + e^- \tag{10-6}$$

此类薄膜在碳酸盐缓冲盐水中的安全析气极限电位对阳极第一次脉冲为 $2100\mu C/cm^2$(几何)表面积，对阴极第一次脉冲为 $1000\mu C/cm^2$(几何面积)，对从阳极旁加偏压电极所释出的阴极脉冲为 $3500\mu C/cm^2$(Beebe 和 Rose，1988)。Agnew 等(1986)发现猫的生长敏感皮层中的 AIROF 电极通过 $800\mu C/cm^2$ 阳极第一脉冲且刺激时间达 161h，此电极未显示出可检测到的腐蚀和神经损伤。然而，测试的刺激的次最高水平为 $3200\mu C/cm^2$ 时，可见电极端腐蚀与剥落，且有时在此尖端周围的神经明显坏死。

除了铱表面阳极氧化外，活性铱表面也可由在铱基材上反应溅射(Schiavone 等，1979)或由处于基材上的 $IrCl_3$ 层热分解(Ardizzone 等，1981)而制备。此类薄膜分别以 SIROF 和 TIROF 表示，其电荷传输能力和 AIROF 十分相似(Kelliher 和 Rose，1989)。

能由价态变化传输电荷的其它金属，包括铑、钌和锰。例如活性铑当其与阳极旁压脉冲应用时显示与铱相似的电荷传输能力(Kelliher 和 Rose，1989)。然而，至少有一项研究(Bernstein 等，1977)已发现铑金属在刺激和非刺激植入物中对神经组织有毒。

10.4.4 不锈钢

不锈钢优异的力学性质及已证实其作为钝化植入物在生物介质中的耐腐蚀性使它们可作为刺激电极材料来应用。不锈钢的耐蚀是因为在其表面形成了一薄层钝化氧化物(参见第 7 卷 12 章)，电荷通过不锈钢表面的传输机制主要是该薄层的还原/氧化，因此刺激(特别是阳极)会导致此钝化层的迅速破坏，引起大范围的腐蚀(Loucks 等，1959；White 和 Gross，1974)。在某一称为 E_P 的正电位下，此钝化层将破坏。Lan 等(1989)以 316LVM(一种生物相容性优良且耐腐蚀的低碳不锈钢)建立了可防止点蚀的最大容许阳极电位与刺激电位的变化速率关系

$$E_P = 0.386 + 0.081(dV/dt)^{1/3} \tag{10-7}$$

正如以前所提到的，McHardy 等(1977)发现 316 不锈钢的电荷注入量倘应用稍不对

称双相脉冲至少可增至3倍[至120μC/cm²(几何面积)],导致Fe溶解的这些阳极反应可借助在阴极第一双相波型的阴极相中引入约0.2%~0.8%的过量电荷而抑制。当然,刺激电极的这种阴极保护会使反电极的阳极溶解增大。

10.4.5 Elgiloy 和 MP35N

MP35N 和 Elgiloy 为高强度耐蚀 Co/Cr/Mo/Ni 合金。像不锈钢一样,其耐蚀性(及电荷传输能力)大多是基于表面的钝化氧化层。因而在过大的正电位下,它们会产生点蚀,采用阴极偏压可使点蚀减至最低程度,Lan 等(1989)已确定 MP35N 由刺激脉冲避免点蚀的最大安全电位(相对于 SCE)为

$$E_P = 0.271 + 0.081(dV/dt)^{1/3} \tag{10-8}$$

MP35N 已考虑用作神经肌肉刺激电极,而 Elgiloy 则已用于皮质内记录和心脏脉冲电极。随时间推移,已试验的可用于可植入电极材料会不断增加,在此,我们无意详尽列出,而仅给出现在临床上广泛应用或有研究意义的材料的信息。表 10-1 为此处所讨论的电极材料的重要力学性能,而表 10-2 则概括了它们的传输特性。

表 10-1　某些常用可植入电极材料的力学性能一览表

(其中数字代表列出的此类材料用作比较的典型数字或范围)

材料	屈服强度 (MPa)	杨氏模量 (GPa)	硬度 HV
316SS	620	200	150~190
铂	150	145	40~100
Pt/10%Ir	300~600		120~160
Pt/20%Ir	600~1000		170~240
钽	200~700	190	70~200
金	140	75	25
不定形碳	140[a]	27	
铱	600~1200	520	200~600

a　弯曲强度

10.4.6 电容器电极

如前所述,电容器电极以电极界面双层充电而注入电流。因而实际上无电荷穿过此界面,这就消除或显著降低了此电极的电化学腐蚀或不希望的感应反应的可能性。为了确保只有电容机制起作用,需将此电极表面涂着一电解质薄层。经此双层,每单位实际表面积所能传输的电荷量从激发神经或肌肉单元通常所需的电荷密度来看是较低的。因此,常需使表面更粗糙一些或带上孔隙以增大电容器型电极的实际表面积。然而,使表面带上孔隙的效率有局限性。如受刺激组织和某一深孔隙底部电极表面间为充有电阻性电解质的长且曲折的通道,在这样的表面,电荷传输能力不能充分发挥。

多孔电容电极由钽粒子在高温(1600~2000℃)下烧结得到的五氧化钽制造。这样可得到表面积高达 400mm²/mm³ 的多孔结构(Guyton 和 Hambrecht,1974),高表面积电极也可以用钽丝经化学浸蚀而制得(Robblee 等,1983),然后将此电极在酸性溶液中阳极化以形成五氧化钽涂层。该涂层的厚度与阳极极化电位成正比。此涂层能自愈合,即涂层中

的裂纹可由随之的阳极刺激而愈合，该材料的缺点是其电解性；因此必须使其对周围组织常为正，以防止介电击穿。若此电极要用于阴极刺激，它必须首先成为正偏压。5V 的五氧化二钽薄膜于 4V 操作时其理论电荷传输量为 8.8μC/cm²（实际面积）。研究者们报道了烧结钽/五氧化二钽电极的电荷传输量为 20～40μC/mm³ 而在 4V 时的漏电流为 1～2nA（Lerner 等，1982）。此类电极和其它类型的刺激电极相比，是安全且有效的（Schmidt 等，1982；McCreery 等，1988）。

• p.359 •

表 10-2 某些可植入电极材料的电荷传输特性一览表

材料	电容 μC/cm²(几何面积)	刺激波型[a]
316SS	120	CI
铂	50	CF
金	<50	AF
碳	20～30[b]	AF，CF
Ta/Ta_2O_5	40[c]	C-AB
活性铱	3500	C-AB
	2100	AF
	1000	CF

[a] AF：双相，阳极相第一次脉冲；CF：双相，阴极相第一次脉冲；CI：双相，在阴极相上电荷稍过量的不平衡电荷脉冲；C-AB：单相，阳极偏压电极。
[b] μC/cm²（实际面积）。
[c] μC/mm³。

电容器型电极也可以用其它电解质包括 Teflon（Mauro，1960），Ti/TiO_2（Brummer 等，1981；Wong 和 Lerner，1983）和 $BaTiO_3$（Rose 等，1984）等制造，但因其介电常数低（Teflon）和/或泄漏电流高，电极性能不如 Ta/TaO_5 的好。

10.4.7 碳和碳纤维

碳因其用作脑和神经肌肉刺激的材料而引人注目，目前已作为起搏器电极材料广泛地用于临床。在这些应用方面，它具有许多理想的性能。众所周知碳是一种现成的生物相容性最好的材料，甚至能满足与血液相接触材料的严格要求（Bokros，1977），此外，碳纤维有优异的疲劳强度，其作为 FNS 装置中引线材料前景良好。

医用装置用碳一般可以三种方法生产：气相沉积法、气态烃裂解法或固态烃裂解法。气相沉积法中，将碳靶在真空中加热到碳分子气化且沉积在近旁基材上。由于可以沉积一层薄薄的碳层，它可适用于几乎以任何材料制成的医用装置的涂着。气态裂解时将要涂碳的物件浸置于像甲烷这样气体流化床中，加热至气体足以裂解的温度，就分解出一层碳附着在物件上，以这种方法于 1000～1500℃形成的涂层称为 LTI（低温各向同性）碳。在此方法中由聚合物成型部件加热至足够温度使聚合物分解成碳，该过程中部件产生尺寸收缩达 40%～60%。由此制得的物品称为玻璃状碳。

在体内，碳材料有相当高的惰性，其电荷传输主要依赖于双层电容，虽然在阴极相期间，溶解氧有些降低是可能的（Mund 等，1986）。因为此类机制容许有限电荷传输，采用高表面积电极是有利的，碳的表面可控制氧化，因此可形成大的实际表面积而被活化。

研究者们已报道了电流密度 100ma/cm² 时，碳纤维在盐水中的腐蚀（Starrenburg 和 Burger，1982）和在猫皮层内平滑 LTI 碳的腐蚀与组织坏死（Bernstein 等，1977）。然而 Mund 等（1986）研究表明在一定范围内施加 DC 电位，平滑玻璃状碳电极因电流泄漏，其腐蚀速率要比 Pt/Ir 电极小几倍。

当以标准心脏起搏器在体外或起搏器临床应用中刺激时，研究者们观察到碳的极化过电位几乎可忽略，而且与铂电极相比，其长期阈电位较低（Mugica 等，1986）。Weidlich

等(1980)比较了猫骨骼肌肉中的半球电极，发现活化碳电极与 Pt/Ir、Elgiloy、金或钽电极相比，具有较低的阈值，较小的极化，而且对组织的响应(包裹)较为有利。这些结果是很重要的，由此可以降低起搏器的功率。

· p. 360 ·

10.5 封装材料

电子植入物的封装有两种重要的作用。首先它保护电路免受含离子流的生理环境及攻击异物的活性身体反应的作用。封装的第二个功能是保护身体免受可能有毒的电路材料的影响。为使封装材料适于保护身体，它也必须是无毒、非过敏源且非致癌，此材料最好还是强而韧并且可使封装层变薄以减小植入物的尺寸和重量。

水可由许多途径进入且损及植入装置。例如，现正在开发的可植入 CHEMFET，它是一种化学敏感场效应晶体管，有许多封装要求(Huber，1985)。此 CHEMFET 设计得可插入血流中以测定 pH、pO_2 和 pCO_2 等。图 10-3 是 CHEMFET 的断面图，该晶体管一般由带有血液接触面和一些绝缘引线的硅基材、围绕硅片的封装及引线结合部位组成。这样一种装置的封装失效有几种潜在的方式(Loeb 等，1982)，包括引线绝缘和封装材料间的水泄漏、导体和绝缘引线内泄漏、封装内应力点泄漏，另外的问题如传感器/封装界面孔隙内水的凝结。如空隙内存在离子的质点，这种凝结会导致静水压增大，这些压力将产生渗透解体，使传感器从封装中分离，从而使该孔隙尺寸增大。传感器损坏的另外一些方式包括因封装导致的损坏或因针孔产生的水泄漏，以及在血液接触面沿基材/封装界面区的泄漏。

· p. 361 ·

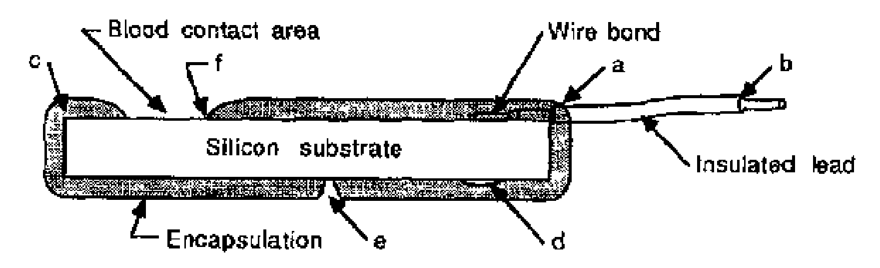


图 10-3 可植入传感器封装失效方式包括：(a)水沿引线绝缘/封装界面泄漏；(b)引线绝缘和导体间泄漏；(c)封装内应力点泄漏；(d)传感器表面/封装界面孔隙中水的凝结；(e)由于封装损坏或针孔产生泄漏；(f)传感器/封装界面区域的泄漏

所有可植入电子装置的设计者们担心出现上述一种或多种失效方式，所以现在的装置封装采用许多不同的方法和材料。表 10-3 列出了常用的封装材料的电学和力学性能。图 10-4 为一给定封装内湿度达外界湿度 50%所需时间(与封装厚度的关系)。该图中蒸气传递速率以虚线表示，a 代表硅氧烷橡胶，断面线面积代表其它聚合物如聚氨酯、聚酰亚胺、Parylene C、聚四氯乙烯 Teflon 和环氧树脂。面积 c 和 d 分别表示玻璃/陶瓷和金属。可见在硅氧烷橡胶和其它聚合物间及此类聚合物与玻璃和金属间的蒸气传递速率变化甚大。然而，因封装的要求不仅限于低的蒸气传递速率，表中列出的所有材料可望用于封装。

表 10-3　几种常用封装材料的电学和力学性能*

	氮化硅	硅橡胶	聚氨酯	Parylene C	聚酰亚胺	聚四氟乙烯	环氧树脂
拉伸强度(MPa)	635	6	35	90	125	23	70
断裂伸长率（%）	—	100	550	200	15	300	3
24h 吸水率(%)	0	0.12	1.0	0.01	0.24	<0.01	0.08
H_2O 蒸气透过率							
$\times10^{12}$g/(cm·s·Torr)	0	255	8.25	1.5	3.5	4.5	3.0
软化(变形)温度(C)	1900	300	170	280	500	330	220
体积电阻率							
(Ω·cm×10^{-16})	10	0.2	0.1	9	1	3	0.1
介电常数	7.5	3.5	5.5	3.1	3.5	2.1	3.5

*所列数据为仅用于比较的近似值。来源:Loeb 等,1977;DuPont Pyralin Manual, 1984,Wolf 和 Tauber,1986;Ko 和 Spear,1983,以及 Modern Plastics Encyclopedia,1989。

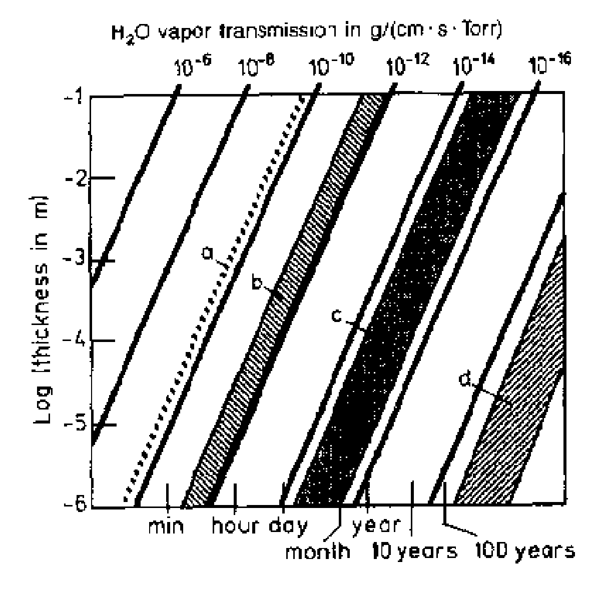


图 10-4　封装内湿度达外部湿度 50%的时间(与封装厚度的关系),蒸气传递速率以虚线表示,a 代表硅氧烷橡胶,断面线面积为其它聚合物如聚氨酯、Parylene C、PTFE Teflon 和环氧树脂,面积 c 和d分别表示玻璃/陶瓷和金属[图取自Ko和Spear(1983),ⓒ1983,IEEE]

10.5.1　金属密封外壳封装

曾有许多年,起搏器电子部件是以环氧树脂封装的,该树脂能阻止水的迁移但可透过气体。所以为防止那时所使用的锌汞电池产生氢的聚集,人们采用了环氧树脂封装技术。但水蒸气不可避免地会在起搏器的小孔内凝结,使电子部件短路。自从不产生气体副产物的锂电池出现后,起搏器制造商们已由环氧封装改成带有保护电子部件陶瓷引线的焊接金属密封外壳。

· p. 362 ·

现在,钛是起搏器密封外壳用得最多的金属。以前也用过不锈钢,但一些患者对钢中的铬和镍有过敏反应。钛比不锈钢轻,它与组织相容性很好,可使用于引线的陶瓷密封,并形成防止腐蚀的氧化物。

在惰性气氛中用激光可将成型钛的两个半壳部件(其中之一内有电子元件和电池)焊在一起。以这种方式能将可控且干燥的气氛密封于带有电子器件的密封外壳内,应用激光是因为其可提供一非接触的能量激发,它的脉冲能量、时间、频率和焊点直径可调(Ko 和 Spear,1983)。因有精密控制,此金属密封外壳能焊在一起而它内部的电子器件无明显温升。此钛密封外壳两半焊接之前,其中一半壳内电子部件和外部引线间由陶瓷引线连接起来。为建成此类引线,先在细线上形成一个玻璃或陶瓷珠粒。然后将这珠粒置于半壳钛密封壳的孔穴内,加热此部件,当温度接近玻璃的熔化温度时,玻璃熔融,并充满和钛

间的任何孔隙(Ko 和 Spear,1983)。玻璃以这种方式和钛形成强的且气密性好的连接。此密封允许冷却,因为玻璃和钛的热膨胀系数很相近而避免了过大的应力。

10.5.2 氮化硅

现在人们力图像上述 CHEMFET 一样封装传感集成电路。但由于这些装置尺寸甚小,而且也因为许多传感器中芯片的一部分和生理介质接触,所以金属密封外壳技术不怎么适用。

人们开发了许多不同材料和技术以使此类结构和其引线绝缘。现在用于硅基材绝缘的无机薄膜是氮化硅(Si_3N_4),它常用在半导体工业中(参看 11 卷第 3 章)。当和氧化硅复合使用时,发现它不透水和离子(Edell,1986a)。用于此类装置的氮化硅薄膜一般以化学气相沉积过程(CVD)涂着,这样的薄膜既可以是结晶的也可为非晶态。

然而尚未弄清哪种可提供最好的扩散垒(Edell 等,1989a)。此类薄膜能使集成电路表面绝缘,因为它们是脆的,用其作为整个体系的保护材料是不行的。经受力学变形的零件如引线或其结合部需要更坚固且柔性的封装材料。

10.5.3 聚合物封装

多年来有许多用聚合物绝缘植入电子部件的试验。这些试验一般所得的结果多数不怎么理想。聚合物可透过水蒸气,所吸收的水使聚合物溶胀。溶胀使聚合物和电子部件界面处产生应力,这会损及电子部件或引线,丧失封装粘合力,并形成孔隙。水蒸气会在这些孔内凝结,在表面上溶解可溶性产物,从而形成导电性水,最终电子部件内的离子导电性水将使电路失效。

• p. 363 •

解决这些问题的一种方法是使聚合物以非水解键和电子器件坚固地粘合,因而不会产生孔隙,再者,若聚合物具有低杨氏模量时,聚合物溶胀引起的聚合物/电路界面应力较小,且生成孔隙较少。如果无孔隙,水不能凝结,电路将保持其功能,因为引起电路失效的是表面的导电水,而不是绝缘的蒸气。

在选用聚合物做封装时还必需考虑基材表面存在的电场,研究者们已确认硅橡胶的最大安全电场为 10^4～10^5V/m(Donaldson 和 Sayer,1977)。这样大小的电场在现代的集成电路中是经常达到的。例如,我们设计功率(5V)且基线分隔仅 5μm 的一些芯片,此时产生的电场强度为 10^6V/m。在此,硅氧烷橡胶对芯片的绝缘性能就不能满足要求了。

10.5.3.1 硅橡胶

硅橡胶长期作为一种相容性涂层用于植人体内的电子器件和被覆线。它具有良好的挠曲寿命因而被一些起搏器公司用作绝缘引线。然而,因其强度较低,要较许多其它引线绝缘层制得较薄。Donaldson 测定了硅氧烷橡胶与几种不同基材在水中的粘合性,发现它粘铝最好,预测其在体内的粘合寿命为 30 年(Donaldson,1981)。因为硅氧烷橡胶对许多基材均有很好的粘合性,且它具有低的杨氏模量,研究者们目前继续用其作为电子器件封装材料。

10.5.3.2　聚氨酯

一些起搏器公司因不同的理由转向以聚氨酯作绝缘引线，聚氨酯较硅氧烷橡胶强度大，可使引线制得较细以便于穿过细的血管，而且聚氨酯以血液起润滑作用时，与血管壁的摩擦系数与硅氧烷橡胶相比较低，也使引线易于插入。

聚氨酯绝缘引线的早期问题在于应力开裂，系由于引线制造过程中产生的内应力所致。改进制造过程能使内应力松弛，目前聚氨酯引线中的应力开裂问题可以认为已经解决(Stokes 和 Church，1986)。

聚氨酯的另一问题是金属引起氧化。一般使用的聚醚聚氨酯中的醚基可被引发自由基链反应的金属离子氧化，导致聚合物降解。这种聚氨酯在体液蛋白质存在下，当此金属导体的半电池电位比阳极更接近于0.7V时则产生氧化(Bowman 和 Meindl，1986)。当应用半电池电位小于0.7V的专门导体时，这种问题可以避免，然而，提供DC电源至电子部件的这些被覆线就很难避免。

• p.364 •

10.5.3.3　Parylene C

Parylene C 是 Union Carbide 公司开发的二氯-对-苯撑二甲烷的气相沉积聚合物的商品名称。Parylene C 可沉积成薄的相似涂层，其水蒸气渗透性低，似乎是生物相容的，然而，因为沉积时自由基相互间只起化学反应，故它对基材显然缺乏化学粘合力(Loeb 等，1977a)。Parylene C 用于绝缘电路虽然已有些成功之处，但它可能有裂缝而对力学变形表面如电极引线"完全失效"(Bowman 和 Meindl，1986)。最近 Parylene C 沉积方面的进展是改善了粘合性，使它成为有吸引力的选择。研究者们将辉光放电技术和一般气相沉积技术合并以沉积相似 Parylene C 的粘合层，其长期浸于盐水中发现仅有很少的电流泄漏(Nichols 和 Hahn，1987)。

10.5.3.4　聚酰亚胺

聚酰亚胺(Pyralin，DuPont 公司，Wilmington，DE. 和 PIQ Hitachi Chemical 公司，Ltd，Tokyo)用于半导体工业作为集成电路金属层间电解质的材料。最近已确认基材以铝螯合物底涂(PIQ 偶联剂，Hitachi Chemical 公司，Tokyo)预处理能改善聚酰亚胺的粘合性。此底涂产生5～10nm的Al_2O_3层，聚酰亚胺可与它强固地粘合。研究者们已发现使用此底涂，聚酰亚胺可在沸盐水中几周(加速寿命试验)而粘合强度无显著降低(McHardy 等，1989)。

10.5.3.5　碳氟化合物

碳氟化合物如聚四氟乙烯(PTFE)和氟代乙烯丙烯(FEP)Teflon(Dupont 公司，Wilmington DE.)早期用作细导线的绝缘，它们是生物相容的(Loeb 等，1977b)。它们在生理条件稳定且在热盐水中试验时电流泄漏甚小(Edell 等，1989b)。Teflon 的一个主要问题是缺乏对基材的粘合力，Teflon 本身的摩擦系数很低，且对大多数表面粘合力甚差。当将涂着 Teflon 引线和电子部件封装连接时，因 Teflon 引线绝缘和电子部件封装材料间难于形成

不泄漏接合，这是 Teflon 的粘合困难所致，另外还有刚性差和可能冷流的问题。

10.5.3.6 环氧树脂

· p.365 ·

以往环氧树脂广泛地用来封装植入的电子部件，它们具备封装电子部件所需的一些特性包括良好的强度、硬度和耐磨性。虽然环氧树脂通常在环氧/植入物界面显示良好的粘合性，该界面的润湿性和机械强度也可借硅烷粘合助剂改善。但由于环氧树脂固化与潮气溶胀产生的尺寸变化，为了减小在电子部件上所产生的应力，常需在环氧树脂和电子部件间加上硅氧烷橡胶之类的弹性材料(Ko 和 Spear，1983)。环氧树脂在长期应用方面用得不多的其它原因为，它吸水时物理和电性能发生变化，离子渗透性相当高，且有时效蠕变趋势。

10.5.4 陶瓷/玻璃封装

所谓阳极粘合为金属和半导体与玻璃或其它绝缘物在温度远低于此绝缘物软化点下进行封焊的过程(Wallis 和 Pomerantz，1969)。粘合过程中，此导体在 300～800 C对该绝缘物成为数百伏的阳极。所施加电位引起绝缘物中活动的阳离子由两材料的界面迁移，在两者间产生静电力(Bowman 和 Meindl，1986)。两者吸引至如此紧密以致于其间形成了化学粘合，此种粘合是永久性不透气的且要比单一材料强固。

因为 Pyrex(耐热玻璃)和硅的热膨胀系数匹配，一些研究者以这种技术将它们阳极粘合用于电路保护。一个实例为可植入压力传感器(Sander 等，1980)，将玻璃盖片粘在经机械加工的硅基材内的浅室上，形成一个气密压力传感室，室内的玻璃片上的金属化部分和浅底层也起膜片作用的硅室下部之间形成一平行板电容器，当外界压力升高时，该膜片推向玻璃片，压力变化经电容的改变而传感。此装置要用引线，因而引线粘合部位封装可能会成问题。

阳极粘合过程似乎很适合于由经皮肤射频(RF)信号控制的封装装置，然而，若系统要求到电极或外接插件的引线与外电路的连接而不损及气密性是困难的。

10.6 引线技术

许多电子植入物要求信息和/或刺激信号在体内由一部位传输至另一部位，或进出身体由外界控制植入装置，例如许多起搏器是从外界射频(RF)发送器编写程序的，能存贮患者的心脏功能信息，且在需要时送出体外。起搏器也可经脉冲发生器与心脏相接电极的内部引线在体内传送信号。因此，植入电子部件的信息可通过直接相连的引线或由遥测传送。

10.6.1 引线

· p.366 ·

植入引线因特定功能有一些基本要求。它们必须在力学上能经受与植入有关的力和挠曲。它们应具有保护此导体以免身体环境腐蚀的生物相容的绝缘性，而且要保持所希望

的电性能。人们常常低估确保引线长期植入寿命所要求采用的先进技术。心脏每跳动一次，植入引线要受挠曲一次，若心脏每分钟搏动 76 次，则植入引线将经受 40 百万次循环/年，因为常希望引线在患者的寿命期保持植入、为防止疲劳，专门的设计与材料选择非常重要。

起搏器公司将导体在柔性聚合物壳内绕成盘状试图防止引线疲劳。早期成功(现仍在应用)的一种导体结构是由 Siemens-Elema 提出的。该导体由围绕聚酯芯缠绕的四条不锈钢箔带组成(Mond，1983)。此多股带功能上的优点是柔韧和 4 个导体构成的重叠。然而，因这种引线柔性很大，外科医生们很难操作且将其特尖的电极在心脏内定位，从而发展了空心芯的一些设计。

空心芯导体设计中引入一根内部导线以使其较易介入。它们最初由不锈钢的单螺旋线组成。选用不锈钢是因其能耐腐蚀，其后它为更耐腐蚀的材料如铂-铱、Elgiloy 或镍合金 MP35N 所取代。单螺旋线可被一种多线排列所取代，它容许多线承载同一信号以增加导体重叠且降低电阻。

为了获得良好的弯曲寿命且保持耐蚀性的同时增大引线的导电性，开发了一种称为拉制铜焊导线束(DBS)的方法，即在耐蚀材料外层涂着高导电金属，这种实例是以镍合金 MP35N 涂覆银线内芯，所得导线绕成螺旋且制成引线。银芯使引线电阻减小至单用 MP35N 线的 1/10。其 MP35N 外层则确保良好的耐蚀性而不减少弯曲寿命(Upton，1979)。

为使起搏器电极引线的弯曲寿命量化，可将不同类型引线于各种曲率半径下进行疲劳试验研究(Mond，1983)。图 10-5 为曲率半径与断裂循环数的关系。不同 Medtronic 引线的比较表明，对特定的曲率半径，断裂速率的置信度为 50%。需要指出的是耐疲劳最好的引线(6971/6972)已因绝缘问题而退出市场。

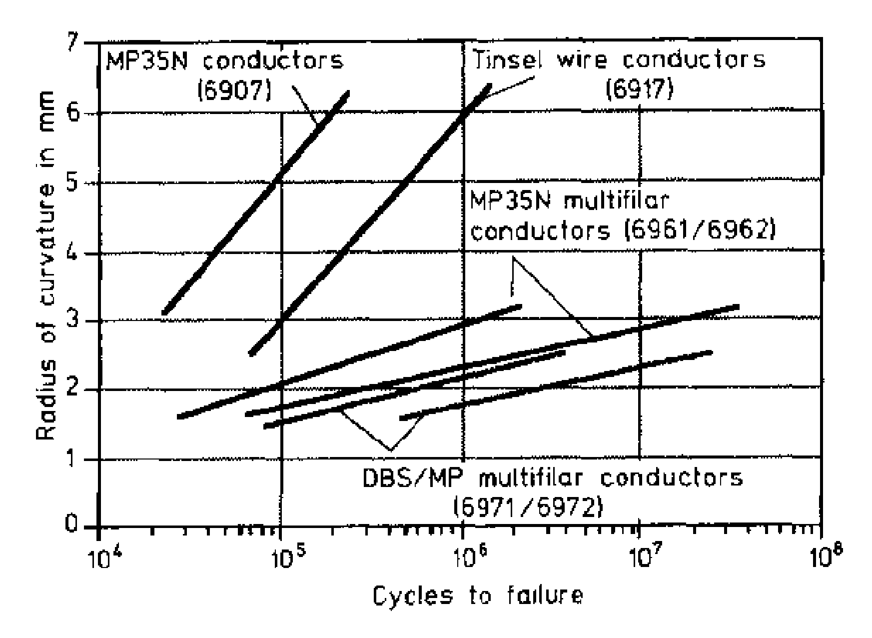


图 10-5 几种不同的 Medtronic 引线的曲率半径对断裂循环数的关系。此比较对特定的曲率半径的 50%置信度断裂速率，要指出的是引线 6971 和 6972 因绝缘问题不再进入市场(经 Mond，1983 允许复制)

可植入去纤颤器引线有独特的要求。此类装置设计得能监测心脏的活动，如果发生心室颤动它可电击使其回复正常的心脏律动，此类装置于很短时间内释放40J能量至心脏，故要求低电阻的引线。美国的心脏起搏器公司(Cardiac Pacemakers，Inc.)为现在惟一一家被批准可产销此类引线(如1990)的公司，其引线由硅氧烷橡胶绝缘的DBS银和不锈钢螺旋线组成。该引线与缝合在心脏外部的大的钛接线电极相连，而且设计得可均匀逸散去纤颤脉冲的能量(Troup，1989)。

• p. 367 •

聚乙烯因其高撕裂强度与低形成血栓性而成为起搏器引线用得最早的一种绝缘材料，然而由于生物降解性和对底层导体磨损敏感，聚乙烯最终被认为是不适宜的。有些起搏器公司用硅氧烷橡胶，它的撕裂强度差，所以它不得不做得较薄。另外应用的材料是聚氨酯，它已确认在体内很稳定且不产生血栓。而且它的撕裂强度高，当其用作引线绝缘时能做得很薄，使整个引线直径减小(Skalsky 等，1987)。

10.6.2 遥测技术

许多电子植入物需与外界联系，以便完成一些功能如设定程序、驱动和传输传感的生理数据等。对很多此类装置，直接经皮肤引线和外界相连是不现实的。经皮连接器常常是潜在的感染源，且对患者亦有妨害，体内硬引线因疲劳和产生使侵蚀性体液附加的进入点经常是装置失效的隐患。对此类装置，遥测成为患者可以接受的组成部分，且能确保装置功能。由于遥测有可能解决与引线材料相关的许多问题，故显得重要。

起搏器中的遥测技术一般基于暂时置于患者皮肤上的外部线圈和起搏器金属罩内线圈间射频信号的来回发射(Mond，1983)。一些耳蜗植入物也应用遥测技术，使信息经多通道传输于耳后皮肤下的电子植入物(McDermott，1989)。

10.7 发展前景

• p. 368 •

以往的20年中，生物医学技术领域呈现了丰富多彩的进展，而要想对未来20年此领域的方向进行精确预测是相当困难的。不过了解这方面的现状，进而确定需要改善和突破的一些方面并不困难。

10.7.1 电子植入物

希望将来的功能神经刺激(FNS)装置作许多改进，起搏器的两个发展趋势为继续使脉冲发生器的尺寸和重量极小化。此类进展要求新材料和/或设计更有效的电源和线路。此外，应开发能灵敏测定心脏搏动体积的起搏器引线触点，以更精确地检测心脏功能。

为使许多其它功能神经刺激系统如人工呼吸系统应用成功，要投入许多时间、人力和财力。对人工呼吸器来说，检测血液中 O_2 或 CO_2 方面的进展将使系统环路闭合，且此类装置应像心脏起搏器那样运转而不怎么需要维修。

在神经修复体方面，希望听力修复体改善耳蜗电极，缩小植入电子装置的封装，开发儿童的听力修复术和中央听力修复术，此装置将刺激无功能听力神经的耳聋患者脑中听

觉区，这里常规的耳蜗方法不起作用。所有这类进展要求深入了解怎样和人体接口，尽可能采用新的封装方法使电子部件不断微型小化。

在可植入药物注入泵方面期望的进展包括导管不堵塞，减小胰岛素泵总尺寸和血液葡萄糖传感器大小。导管堵塞问题的可能解决办法包括应用能洗脱药理剂且防止阻塞的材料，改进导管末端几何形状或改善外科放置。血液葡萄糖传感器的包埋将使整个系统闭合，且最终接近胰脏的功能。然而，像其它化学传感器一样，葡萄糖传感器需要新的封装技术/材料以容许其在体内长期植入。

10.7.1.1 微型硅基植入物

微切削加工是半导体工业应用的一种加工新技术，它可得到尺寸达神经元大小的微小结构物。此类结构物现多采用很小的刺激或记录电极，使其与单个神经元或神经元组连接。许多材料均可进行微切削加工，但目前作为神经接口大多数结构为硅基材料(Trimmer 等，1989)。

• p. 369 •

正在开发的一种装置(Williams，1990；Edell，1986a)为含有许多小孔或狭缝的薄硅片，该装置设计得可置于切断神经的二端，且神经再生时容许神经元经片内孔生长。每个孔有一相应的电极，因而可监测经此片的每个神经元的活动。此类装置能借记录神经中的神经元采集生理信息。确认这种装置功效的一个例子是将入工手和被截肢者的神经系统相接。置于患者手臂内的芯片可监测从脑发出的试图控制截肢者失去的手的神经信号，此信号可加以处理，用于控制人工手。截肢者能够依靠这种方法以其思维控制假肢。

可植入脑内供刺激和记录的薄硅测头也在开发中(Anderson 等，1989；Prohaska 等，1986；Edell 等，1986b)。这类薄硅测头末端的一侧沉积有一个或多个电极，电极几乎可做成任何大小或形状，而绝缘物常为氮化硅和氧化硅的组合。此类装置也用于 VLSI 线路，可以用最小数目的引线控制多个电极。尽管很薄(薄至 15μm)，但它们易于压入神经组织而不断裂(Najafi 和 Hetke，1990)。

另一神经修复目标是人工视觉。视觉神经皮层的电刺激会在大多数盲人患者的视场中产生分散光点的感觉(称为光幻视)(Brindley 和 Lewin，1968；Dobelle 和 Mladejovsky，1974)。此研究的目的是使患者产生许多光幻视，它(类似计算机屏上的像素)代表患者丧失的视场。此可将一个视神经皮层电极植入物和患者眼镜上的视频信号照像机相连而实现。

研究者们已证明以针穿过刺激视觉皮层可产生光幻视，其阈值甚低(Bak 等，1990)。这些研究者们所用的针为直径 37.5μm 的磨尖的铱丝(除针的末端外)，用 Parylene C 涂着。

目前还在开发用于视神经皮层植入物的硅基电极组(Normann 等，1988；Campbell 等，1990)。此立方体组由一侧为 4mm 的薄硅基片上的 100 个 1.5mm 长，0.08mm 厚的磨尖硅针组成。每个针的尖端有一个铂电极，且全部结构(除镀铂针尖)用聚酰亚胺绝缘。将薄绝缘的金丝超声熔合于铝垫上，使其与基片背面的电极接触，因此电流可流出选择的电极。该装置(外表与甲床相似)可压入皮层，使针贯穿皮层，而基片浮在脑表面(图 10-6)。

• p. 370 •

10.7.2 电极

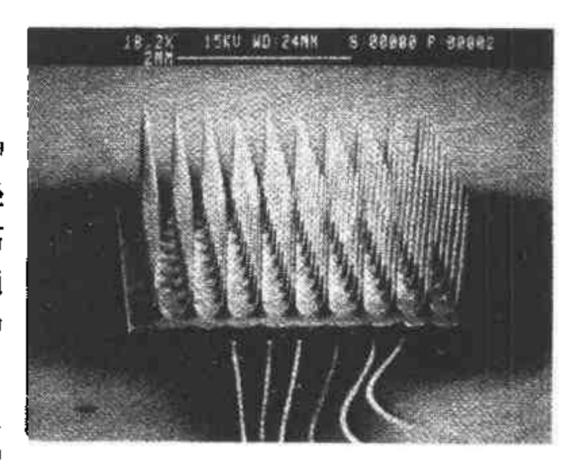


图 10-6 100 个电极皮层内组合，引线与 6 个针背结合。各针 1.5mm 长，支承点 80μm 厚，针尖附近镀铂，而相邻针间距 400μm

以功能电刺激器使损失的运动恢复的神经修复，如听觉和视觉修复需要直接与神经单元结合。这就要制造出能控制高电荷和高电流密度的小电极。一定要开发或改善能通过这样高电流密度的材料，且在长期植入中确认其生物相容性和稳定性。

一种既增加刺激电荷密度同时又使电极表面电荷密度减小的方法业已提出(Freund 等，1989)。应用薄膜技术可使氮化硅在平板电极上形成小空腔。在每一空腔上打一小孔，空腔中装入盐水，当电流由此电极进入组织时，在此孔腔附近形成大电流密度，而空腔内电极表面仍保持低电流密度，这是因为它与氮化硅空腔内小孔尺寸相比，电极面积大。

在心脏起搏领域，减少纤维性封装和降低极化过电位的材料与设计将有助于降低所需功率，从而延长植入寿命。例如碳电极和类固醇洗脱电极(Klein 等，1990)在这方面显示出良好前景。

10.7.3 封装

为使小植入物和传感器的封装长期可靠，还有许多改进工作要做。现有技术中，确保小型慢性植入物气密性的技术选择不多。现在多数聚合物封装研究致力于寻求结合封装物与植入物表面的新方法，而不是开发新材料。深入理解表面粘合化学以及开发新材料对此类装置的长期应用均是需要的。

10.8 结　　论

可植入电子装置领域和许多其它领域一样，得益于材料科学与技术的进展。此类装置的开发已使许多生命有可能延长和改善，许多植入物，如对改善生命质量有良好前景的人工呼吸装置、功能神经刺激植入物和神经修复，均有待于在临床上推广应用。此类装置的成功部分将取决于新材料的继续开发，以满足电子植入物的需求。

10.9 参考文献

Agnew, W. F., Yuen, T. G. H., McCreery, D. B., Bullara, L. A. (1986), *Exp. Neurol. 92*, 162.

Agnew, W. F., McCreery, D. B., Bullara, L. A., Yuen, T. G. H. (1987), *Development of Safe Techniques for Selective Activation of Neurons, First Quarterly Progress Report, NINCDS Contract No. NO1-NS-62397.*

Anderson, D. J., Najafi, K., Tanghe, S. J., Evans, D. A., Levy, K. L., Hetke, J. F., Xue, X., Zappia, J. J., Wise, K. D. (1989), *IEEE Trans. Biomed. Eng. 36, No. 7*, 693.

Ardizzone, S., Carugati, A., Trasatti, S. (1981), *J. Electroanal. Chem. 126*, 287.

Bak, M., Girvin, J. P., Hambrecht, F. T., Kufta, C. V., Loeb, G. E., Schmidt, E. M. (1990), *Med & Biol. Eng. & Comput. 28*, 257.

Beebe, X., Rose T. L. (1988), *IEEE Trans. Biomed. Eng. 35*, 494.

Bernstein, J. J., Johnson, P. F., Hench, L. L., Hunter, G., Dawson, W. W. (1977), *Brain Behav. Evol. 14*, 126.

Bokros, J. C. (1977), *Carbon 15*, 355.

Bowman, L., Meindl, J. D. (1986), *IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-33, No. 2*, 248.

Brindley, G. S., Lewin, W. S. (1968), *J. Physiol. 196*, 479.

Brummer, S. B., Turner, M. J. (1975), *Bioelectrochem. Bioenergetics 2*, 13.

Brummer, S. B., Turner, M. J. (1977), *IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-24*, 440.

Brummer, S. B., McHardy, J., Turner, M. J. (1977), *Brain Behav. Evol. 14*, 10.

Brummer, S. B., Rose, T. L., Robblee, L. S., Kelliher, E. M., Stone, S. E., Vartanian, H. (1981), *Capacitor Stimulating Electrodes for Activation of Neural Tissue. First Quarterly Progress Report, NINCDS Contract No. NO1-NS-1-2356.*

Campbell, P. K., Jones, K. E., Huber, R. J., Horch, K. W., Normann, R. A. (1990), *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, In Press.

Delgado, J. M. R. (1960), *Physiol. Rev. 40, Suppl. 4*, 146.

Dobelle, W. H., Mladejovsky, M. G. (1974), *J. Physiol. 243*, 553.

Donaldson, P. E. K. (1981), *J. Biomed. Eng. 3*, 294.

Donaldson, P. E. K., Sayer, E. (1977), *Med. Biol. Eng. Comput. 15* 712.

Donaldson, N. de N., Donaldson, P. E. K. (1986a), *Med. & Biol. Eng. & Comp. 24*, 41.

Donaldson, N. de N., Donaldson, P. E. K. (1986b), *Med. & Biol. Eng. & Comp. 24*, 50.

DuPont Pyralin manual (1984), *PC-1 (E-66047-1).*

Dymond, A. M., Kaechele, L. E., Jurist, J. M., Crandall, P. H. (1970), *J. Neurosurg. 33*, 574.

Edell, D. J. (1986a), *IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-33, No. 2*, 203.

Edell, D. J., McNeil, V. M., Clark, L. D. (1986b), in: *Proc. Internat. Electron Dev. Mtg., Los Angeles. CA, Dec. 7–10*, pp. 180–183.

Edell, D. J., Burns, S. K., Thompson, C. V., Palmer, J., Clark, L. D. (1989a), *Coatings for Protection of Integrated Circuits. July–Sept. NIH Quarterly Progress Report, NIH-NINCDS-NO1-NS-7-2399.*

Edell, D. J., Burns, S. K., Thompson, C. V., Devaney, L. P. and Clark, L. D. (1989b), *Coatings for Protection of Integrated Circuits. Oct–Dec. NIH Quarterly Progress Report, NIH-NINCDS-NO1-NS-7-2399.*

Fiume, D., Palombi, M., Sciassa, V. Tamorri, M. (1989), *PACE 12, No. 4*, 698.

Freund, T. F., Buzsaki, G., Prohaska, O. J., Leon, A., Somogyi, P. (1989), *Neuroscience 28, No. 3*, 539.

Glenn, W. W. L., Phelps, M. L. (1985), *Neurosurgery 17, No. 6*, 974.

Graupe, D. (1989), *IEEE Trans. Biomed. Eng. 36, No. 7*, 711.

Guyton, D. L., Hambrecht, T. F. (1974), *Med. Biol. Engr. 12*, 613.

Herbert, M. A., Bobechko, W. P. (1989), *IEEE Trans. Biomed. Eng. 36, No. 7*, 801.

Huber, R. J. (1985), in: *Solid State Chemical Sensors:* Janata, J., Huber, R. J. (Eds.). Orlando: Academic Press, Inc., pp. 119–162.

Jaeger, R. J., Yarkony, G. M., Smith, R. M. (1989), *IEEE Trans. Biomed. Eng. 36, No. 7*, 720.

Kelliher, E. M., Rose, T. L. (1989), *Mat. Res. Soc. Symp. Proc. 110*, 23.

Kilgore, K. L., Peckham, P. H., Thorpe, G. B., Keith, M. W., Gallaher-Stone, K. A. (1989), *IEEE Trans. Biomed. Eng. 36, No. 7*, 761.

Klein, H. H., Steinberger, J., Knake, W. (1990), *Pace 13*, 134.

Ko, W. H., Spear, T. M. (1983), *IEEE Eng. Med. Biol. 2, No. 1*, 24.

Kotz, R., Neff, H., Stucki, S. (1984), *J. Electrochem. Soc. 131*, 72.

Kruger, J. (1979), in: *Corrosion and Degradation of Implant Materials:* Syrett, B. C., Acharya, A. (Eds.). Philadelphia: ASTM, pp. 107–127.

Lan, N., Daroux, M., Mortimer, J. T. (1989), *J. Electrochem. Soc. 136*, 947.

Lerner, H., Zahradnik, R. T., Buchbinder, M. (1982), *IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-18*, 290.

Lilly, J. C. (1955), *Science 121*, 468.

Loeb, G. E., Bak, M. J., Salcman, M., Schmidt, E. M. (1977a), *IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-24, No. 2*, 121.

Loeb, G. E., Walker, A. E., Uematsu, S., Konigsmark, B. W. (1977b), *J. Biomed. Mater. Res. 11*, 195.

Loeb, G. E., McHardy, J., Kelliher, E. M., Brummer, S. B. (1982), in: *CRC Biocompatibility in Clinical Practice:* Williams, D. F. (Ed.). Boca Raton: CRC Press, pp. 123–149.

Loucks, R. B., Weinberg, H., Smith, M. (1959), *EEG Clin. Neurophysiol. 11*, 823.

Mauro, A. (1960), *Science 132*, 356.
McCreery, D. B., Agnew, W. F., Yuen, T. G. H., Bullara, L. A. (1988), *Ann. Biomed. Eng. 16*, 463.
McDermott, H. (1989), *IEEE Trans. Biomed. Eng. 36, No. 7*, 789.
McHardy, J., Basiulis, D. I., Angsten, G., Higley, L. R., Leyden. R. N. (1989), in: *Polymeric Materials for Electronics Packaging and Interconnection.* Washington, DC: ACS Symposium Series 407.
McHardy, J., Geller, D., Brummer, S. B. (1977), *Ann. Biomed. Eng. 5*, 144.
Michell, D., Rand, D. A. J., Woods, R. (1976), *J. Electroanal. Chem. 84*, 117.
Modern Plastics Encyclopedia (1989), Juran, R. (Ed.). New York: McGraw-Hill.
Mond, H. G. (1983), *The Cardiac Pacemaker, Function and Malfunction.* New York: Grune & Stratton, Inc.
Mugica, J., Henry, L., Attuel, P., Lazarus, B., Duconge, R. (1986), *PACE 9*, 1230.
Mund, K., Richter, G., Weidlich, E., Fahlstrom, U. (1986), *PACE 9*, 1225.
Najafi, K., Hetke, J. F. (1990), *IEEE Trans. Biomed. Eng. 37, No. 5*, 474.
Nichols, M. F., Hahn, A. W. (1987), *Biomedical Sciences Instrumentation 23*, 57.
Normann, R. A., Campbell, P. K., Li, W. P. (1988), in: *Proc. of the IEEE Eng. in Med. and Biol. Soc. 10*, pp. 714–715.
Parkin, J. L. (1987), in: *Artificial Organs, Proceedings of the Internat. Symp. on Art. Organs, Biomed. Eng. and Transplantation.* New York: VCH Publishers, Inc., pp. 483–490.
Prohaska, O. J., Olcaytug, F., Pfundner, P., Dragaun, H. (1986), *IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-33, No. 2*, 223.
Ranck, J. B. (1981), in: *Electrical Stimulation Research Techniques.* New York: Academic Press, pp. 1–36.
Robblee, L. S., Kelliher, E. M., Langmuir, M. E., Vartanian, H., McHardy, J. (1983), *J. Neurosci. Meth. 17*, 327.
Robblee, L. S., Aurian-Blajeni, B., Cogan, S. F., Rose, T. L., Kimball, A. G. (1989), *Studies of the Electrochemistry of Stimulation Electrodes, Second Quarterly Report, NINDS Contract No. NO1-NS-8-2313.*
Rose, T. L., Kelliher, E. M., Scovill, A. N., Stone, S. E. (1984), *J. Appl. Phys. 55*, 3706.
Rubinstein, J. T., Spelman, F. A., Soma, M., Suesserman, M. F. (1987), *IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-34*, 864.
Sander, C. S., Knutti, J. W., Meindl, J. D. (1980), *IEEE Trans. Electron. Dev. ED-27 No. 5*, 927.
Schiavone, L. M., Dutremont-Smith, W. C., Beni, G., Shay, J. L. (1979), *Appl. Phys. Lett. 35*, 823.
Schmidt, E. M., Hambrecht, F. T., McIntosh, J. S. (1982), *J. Neurosci. Methods 5*, 33.
Selam, J. L. (1988), *Diabetic Medicine 5*, 724.
Skalsky, M., Vaughan, J. D., Chapman, R. E. (1987), in: *Polyurethanes in Biomedical Engineering II.* Amsterdam: Elsevier Science Publishers, pp. 75–89.
Spencer, S. S., Spencer, D. D., Williamson, P. D., Mattson, R. (1990), *Neurology 40*, 74.
Starrenburg, A. J. M., Burger, G. C. (1982), *IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-29*, 352.
Stokes, K. B., Church, T. (1986), *PACE 9*, 1160.
Tanagho, E. A., Schmidt, R. A., Orvis, B. R. (1989), *J. Urology 142*, 340.
Trimmer, W. S. et al. (Eds.) (1989), *Sensors and Actuators* (Special Issue), 1–199.
Troup, P. J. (1989), *Curr. Probl. Cardiol. 14, No. 12*, 679.
Tyler, R. S., Moore, B. C. J., Kuk, F. K. (1989), *J. Speech and Hearing Res. 32*, 887.
Upton, J. E. (1979), *Proc. VIth World Symposium on Cardiac Pacing, Ch. 29.6, Montreal.*
Van Buren, J. M., Wood, J. H., Oakley, J., Hambrecht, F. (1978), *J. Neurosurg. 48*, 407.
Wallis, G. Pomerantz, D. T. (1969), *J. Appl. Physics 40, No. 10*, 3946.
Weidlich, E., Richter, G. J., Mund, K., v. Sturm, F., David, E., Brandt, G. (1980), *Med. Progr. Technol. 7*, 11.
Weinman, J. (1965), *J. Appl. Physiol. 20*, 787.
White, R. L., Gross, T. J. (1974), *IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-21*, 487.
Williams, S. (1990), *Science 248*, 555.
Wolf, S., Tauber, R. N. (1986), *Silicon Processing for the VLSI Era, Volume 1 – Process Technology.* Sunset Beach, CA.: Lattice Press, p. 192.
Wong, D., Lerner, H. (1983), *Capacitor Stimulating Electrodes for Activation of Neural Tissue, Eighth Quarterly Progress Report, NINCDS Contract No. NO1-NS-2-2392.*

11 药物释放材料

Michael R. Brunstedt and James M. Anderson
Departments of Macromolecular Science and Pathology, Case Western Reserve University, Cleveland, OH, U. S. A.
(卓仁禧 张先正 译)

目 录

11.1 引言 ······ 317
11.2 概述 ······ 317
11.2.1 释放方法及其释放机制和动力学 ······ 317
11.2.1.1 贮库装置 ······ 317
11.2.1.2 基质装置 ······ 320
11.2.1.3 运载体系 ······ 322
11.2.2 释放方法与给药途径的关系 ······ 323
11.2.2.1 膜贮库体系 ······ 323
11.2.2.2 基质体系 ······ 323
11.2.2.3 渗透控制释放装置 ······ 323
11.2.2.4 高分子运载体系 ······ 323
11.3 药物释放材料 ······ 324
11.3.1 材料的基本要求 ······ 324
11.3.2 扩散控制释放体系 ······ 324
11.3.2.1 无孔膜贮库体系 ······ 325
11.3.2.2 用于膜贮库体系材料的特例 ······ 325
11.3.2.3 基质体系 ······ 332
11.3.2.4 基质(整体的)释放装置材料的特例 ······ 332
11.3.3 渗透体系 ······ 339
11.3.4 生物浸蚀性基质和膜 ······ 339
11.3.4.1 生物浸蚀性基质和膜的特例 ······ 340
11.4 参考文献 ······ 346

符号与缩语表

A	面积
ΔC	浓度差
C_i, C_o	装置内外活性剂浓度
C_S	溶解度

D	药物扩散系数
h	高度
K	分配系数
k	速率常数
l	厚度
M_{∞}	活性剂总浓度
M_n	平均分子量
M_t	t 时的质量
M_w	均分子量
n	释放指数
r	分子半径
r_i, r_o	膜内外半径
t	时间
t_{50}	释放 50%活性剂所需时间
T_g	玻璃化转变温度
T_m	熔融温度
α	活度
δ	溶解参数
ϵ	体积分数
τ	曲率

AZT	叠氮胸苷
BSA	牛血清白蛋白
DETOSU	3,9-二(亚乙基-2,4,8,10-四氧杂螺[5,5]十一烷)
DMAC	二甲基乙酰胺
EHDP	1-羟基亚乙基二膦酸
EO	环氧乙烷
ET	对苯二甲酸乙二醇脂
EVA	乙烯乙酸乙烯脂
mw	分子量
NN9	壬苯聚醇-9
p(HEMA)	聚(羟乙基甲基丙烯酸脂)
PCL	聚(ε-己内酯)
PDMS	聚(二甲基硅氧烷)
PEG	聚乙二醇
PEO	聚(环氧乙烷)
PEU	聚(醚聚氨脂)
PGA	聚(乙醇酸)
PLA	聚(乳酸)

PPO	聚(环氧丙烷)
PVA	聚(乙烯醇)
PVL	聚(δ-戊内酯)
St	苯乙烯
VP	N-乙烯基吡咯烷酮

• p. 376 •

11.1 引　　言

从历史上来看，医药工业的研究和发展，适应于对付人类疾病的新的生物活性剂的生产。然而，随着药物控制释放领域的出现，科学家发现，如果让活性剂在正确时间里，精确地以所需量向靶器官释放，则能显著改变其效果，包括好的及不好的效果。活性剂的控制释放能控制其释放速率及释放时间，这主要通过物理、化学分散或将其溶解在高分子载体中来实现。因此，高分子的性能显得很重要。

高分子是长链分子，其性能由于化学组分、分子量和分子量分布等参数的不同而差别较大。正由于性能的差异，人们才能通过控制释放装置来控制活性剂的释放速率，活性剂的释放曲线以及释放持续时间。

在本综述中，将讨论控制释放装置的释放机制、动力学、不同释放方法或控制释放装置的关系及其给药途径，用于释放活性剂的高分子的要求，最后举出一些用于控制释放活性剂材料的特例。我们将会了解到，对于所有活性剂，无论其本质上是亲油、亲水还是离子型，也不管它们的分子量是低、是高或是天然大分子，总有材料可用于它们的释放。

11.2 概　　述

11.2.1 释放方法及其释放机制和动力学

大部分聚合物控制释放装置可分为：(a)贮库装置，活性剂在其内部形成一个核，核的周围被惰性的扩散层包围；(b)基质装置，活性剂溶解或分散于聚合物中；(c)运载体系，活性剂与聚合物连结或构成聚合物主链的一部分。很显然，这三类中包含有许多不同的装置，表 11-1 列举了部分装置，其说明参见图 11-1。

表 11-1　聚合物控制释放装置类型

类型
(a) 贮库装置
无孔膜
不定形
半结晶体
填充
微孔膜
微胶囊
渗透泵
(b) 基质装置
无孔基质
微孔基质
膜包封基质
生物可降解基质
微颗粒
(c) 运载体系
侧链连接活性剂
主链连接活性剂

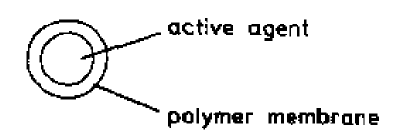
11.2.1.1 贮库装置

• p. 377 •

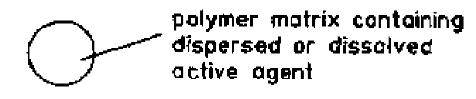
a. 无孔高分子膜　无孔膜贮库体系中最重要一类是高分子膜为不定形或均相的。活性剂以高度饱和状态存在(含有过量的固体活性剂)。由于存在热力学活度差，活性剂通过膜进行扩散(见图 11-2)。只要贮库内的溶液为饱和及水槽条件在释放膜的分界处保持恒定，则膜内外的浓度差保持恒定，药物以零级动力学释放。以平板或夹层形状(见图 11-3)为例，其稳态的释放速率可由下式得到：

$$\frac{\mathrm{d}M_t}{\mathrm{d}t}=\frac{A}{l}DK\Delta C \qquad (11\text{-}1)$$

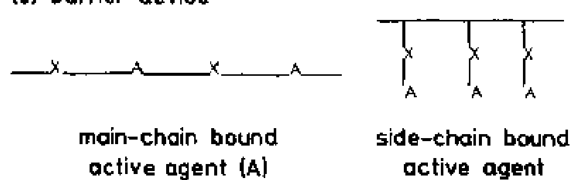
(a) Reservoir device



(b) Matrix device

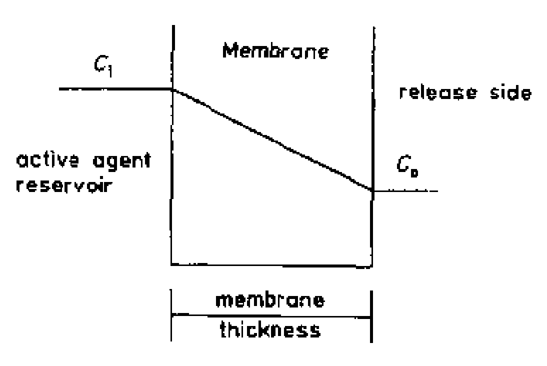


(c) Carrier device



"X" denotes labile linkage

图 11-1　常用聚合物控制释放装置



C_1 = active agent concentration within device

C_o = active agent concentration outside the device

图 11-2　膜贮库装置中稳态时膜内外浓度差示意图

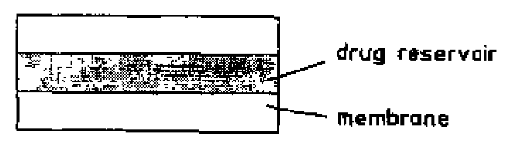


图 11-3　平板形膜贮库体系横截面

t 时的释放量为

$$M_t = \frac{A}{l} DK\Delta Ct \tag{11-2}$$

式中，D：聚合物基质或膜的药物扩散系数；

K：分配系数，即平衡态时膜内外药物浓度比；

ΔC：贮库膜控制释放装置内外表面浓度差；

A：膜释放一侧的表面积(平板形)；

l：平板形膜或基质控制释放装置厚度；

r_o：圆柱体或球体膜控制释放装置外半径；

r_i：圆柱体或球体膜控制释放装置内半径；

h：圆柱体膜控制释放装置高度；

其余几何形状膜的释放速率见表 11-2。

• p. 378 •

无孔贮库膜也可以是非均相，这可能是由于结晶或无机填料引起的。人们认为膜中的结晶区域对于正在扩散的分子是不能通过的。这些区域起了扩散阻碍剂的作用，无机填料也会以相同的方式阻碍扩散。然而，它们也都起吸附剂的作用。稳态下释放速率的动力学方程和 t 时的药物释放量可通过引入曲率(τ)和非均相态的体积分数(ε)参数(见表 11-2)进行修正。由于高分子膜的结晶度和填料含量是可以控制的，又由于它们会影响释放速率，因此，通过改变这些因素可达到控制释放速率的目的。

• p. 379 •

b. **微孔膜**　通常微孔高分子膜贮库装置，活性剂从膜中充满有液体的小孔通过而不

表 11-2　不同聚合物控制释放装置的释放动力学

系统	dM_t/dt	M_t	注译
无孔不定形膜			
恒定活性源			
平板	$\frac{A}{l}DK\Delta C$	$\frac{A}{l}DK\Delta Ct$	零级
圆柱体	$\frac{2\pi h}{\ln(r_o/r_i)}DK\Delta C$	$\frac{2\pi h}{\ln(r_o/r_i)}DK\Delta Ct$	零级
球体	$\frac{\pi 4 r_o r_i}{r_o-r_i}DK\Delta C$	$\frac{\pi 4 r_o r_i}{r_o-r_i}DK\Delta Ct$	零级
微孔不定形膜			
恒定活性源			
平板	$\frac{\varepsilon}{\tau}\frac{A}{l}D'K'\Delta C$	$\frac{\varepsilon}{\tau}\frac{A}{l}D'K'\Delta Ct$	零级
渗透泵	$\frac{k_w A}{l}\frac{RT\alpha(C_s)^2}{M}$		零级 k_w＝高分子膜的水渗透性 M＝药物的分子量 α＝药物在水中饱和时的活性系数
基质系统:溶解的药物;平板形			非零级
$M_t/M<0.6$	$2M_\infty\left(\frac{D}{\pi l^2 t}\right)^{1/2}$	$4M_\infty\left(\frac{D}{\pi l^2}\right)^{1/2}$	M_∞是装置中活性剂在$t=0$时的总量
$M_t/M>0.4$	$\frac{8DM_\infty}{l^2}\exp\left(\frac{-\pi^2 Dt}{l^2}\right)$	$M_\infty-\frac{8M_\infty}{\pi^2}\exp\left(\frac{-\pi^2 Dt}{l^2}\right)$	
基质系统,无孔扩散药物,平板	$A(C_s(2M_\infty-C_s)Dt)^{1/2}$		非零级
基质系统,微孔扩散药物,平板	$A\left(\frac{\varepsilon}{\tau}C_s(2M_\infty-C_s)Dt\right)^{1/2}$		非零级

是高分子膜本身。为了延长释放,活性剂在这些充满孔道的液体中应有较低但合适的溶解度。描述这类膜的释放动力学可由上面用于无孔均相膜的公式的修正式得到。这可通过引入孔道的体积分数(ε)和孔道曲率(τ)参数得到。因此,微孔膜的稳定释放速率为

$$\frac{dM_t}{dt}=\frac{\varepsilon}{\tau}\frac{A}{l}D'K'C \tag{11-3}$$

t 时的药物释放量为

$$M_t=\frac{\varepsilon}{\tau}\frac{A}{l}D'K'Ct \tag{11-4}$$

c. 微胶囊　由高分子材料制得的活性剂微胶囊是用薄而完整的高分子材料包裹的固体小颗粒或小液滴,典型的颗粒大小为直径 5～500μm。显然,将活性剂包入微胶囊会

影响被包物质的释放速率。活性剂的释放可能是高分子外壳发生浸蚀的结果或通过高分子外壳进行扩散来达到。然而,通常这两种方式同时起作用。现已实现活性剂在微胶囊中的零级释放。其动力学可由表 11-2 中关于无孔膜装置扩散释放的公式中得到描述。由于存在一个活性剂"仓库",因此它是一个恒定的活性剂源泉。

d. 渗透泵 在最简单的通过渗透进行药物释放的体系中,其核由一个固态的水溶性药物组成。药物被包封在一个只能渗水,不能渗过药物的高分子膜内,这个膜上有一个小开口。当此装置与含水组织或体液接触时,水可渗透通过高分子膜进入到贮库中。这样在贮库内会产生静水压,而使溶有药物的水由小开口排出,静水压则周期性消除。只要贮库中含有固体药物,其释放遵循零级动力学。描述稳态的释放速率方程式及 t 时释放量方程式见表 11-2。

11.2.1.2 基质装置

基质体系中,活性剂在聚合物内部进行分散和/或溶解。如果活性剂是溶于无孔聚合物基质中,则活性剂的输送被认为是一个沿着聚合物的不同部位进行扩散的过程。对于常见几何形状如平板、圆柱体、球体来说,由于这些体系中活性剂先是在表层进行释放,然后才从聚合物基质的内层区域释放。在这种情况下,活性剂扩散至自由表面需要较多的时间,因此,这些体系不是以零级速率释放活性剂。溶于平板形基质的活性剂的释放动力学方程式见表 11-2,其动力学不是零级动力学。这些方程式可重写为一般形式

$$M_t = kt^n \tag{11-5}$$

n 为释放指数,一级释放时其值为 0.5,零级释放时为 1.0。

• p. 380 •

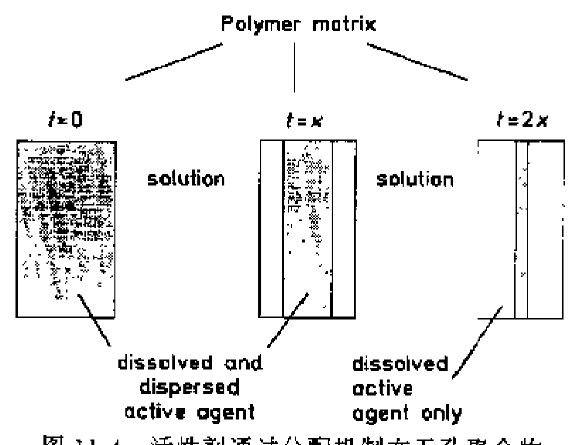


图 11-4 活性剂通过分配机制在无孔聚合物基质中输送示意图

如果活性剂分散在聚合物基质中,溶质输送可能通过涉及沿着聚合物部位扩散的分配机制或者由于基质中有微通道或因活性剂在聚合物网络中先进行溶解而出现的微通道进行输送的孔道机制进行。考虑到活性剂输送的分配机制,可以假设(i)活性剂的总浓度(M_∞)大于其在基质中的溶解度(C_s)和(ii)固体药物首先由装置表层进行溶解,当这层的药物完全溶解后,下层的药物又开始溶解释放(见图 11-4)。其稳态的释放速率见下式:

$$\frac{\mathrm{d}M_t}{\mathrm{d}t} = \frac{A}{2}\left[C_s(2M_\infty - C_s)\frac{D}{t}\right]^{1/2} \tag{11-6}$$

t 时的药物释放量为

$$M_t = A(C_s(2M_\infty - C_s)Dt)^{1/2} \tag{11-7}$$

关于活性剂通过聚合物基质孔道机制进行输送,溶质以稳定的状态进行释放是扩散通过充有液体的孔道扩散到达基质外部。活性剂的这种扩散依赖于其分子大小、溶解度,同样依赖于孔道曲率(τ)和体积分数(ε)。对于平板形来说,其稳态的释放速率可以下式表

示：

$$\frac{\mathrm{d}M_t}{\mathrm{d}t} = \frac{A}{2}\left\{\frac{\varepsilon}{\tau}C_s(2M_\infty - C_s)\frac{D}{t}\right\}^{1/2} \tag{11-8}$$

t 时的药物释放量为

$$M_t = A\left\{\frac{\varepsilon}{\tau}C_s(2M_\infty - C_s)Dt\right\}^{1/2} \tag{11-9}$$

由通常的基质形状(平板、圆柱体、球体)一般得不到零级释放速率。然而通过一些策略方法可使之接近或达到零级释放。

a. 膜包封基质 在这些装置中，基质体系处于中心位置，然后用高分子膜将其包封。为了达到零级释放，要求活性剂穿过外层的渗透率小于在中心的渗透率。

b. 生物可降解基质 生物降解过程在这里涉及那些必须先进行共价键水解，以便于随后发生基质碎片增溶作用的体系。另一方面，生物浸蚀过程还涉及不发生共价键水解，而由于基质高分子链的增溶作用而发生的基质损耗。

· p. 381 ·

对于生物可降解、含有分散的活性剂的聚合物基质来说，分散的活性剂的释放速率可能受到扩散速率和/或降解速率的影响。考虑到降解作用，整个聚合物基质的水解断裂可通过两种极端机制发生。一种是非均相降解，这种过程限于在装置的表面发生；另一种是均相降解，整个基质以相同速率进行水解。

在均相生物降解过程中，活性剂的释放通过扩散和浸蚀同时进行。活性剂在基质装置中通过扩散进行释放可先写为

$$\frac{\mathrm{d}M_t}{\mathrm{d}t} = \frac{A}{2}\left\{C_S(2M_\infty - C_S)\frac{D}{t}\right\}^{1/2} \tag{11-10}$$

对于正在降解的聚合物基质，情况较为复杂，因为扩散系数 D，随时间的延长而增大，这是由于水解断裂而使基质逐渐变化引起的。D 随时间的变化可通过指数表达为：

$$D = D_0\exp(kt) \tag{11-11}$$

式中，D_0 为最初的扩散常数，它是以键断裂速率一级动力学为基础的。因此，活性剂的释放可写为

$$\frac{\mathrm{d}M_t}{\mathrm{d}t} = \frac{A}{2}\left\{C_S(2M_\infty - C_S)\frac{D_0\exp(kt)}{t}\right\}^{1/2} \tag{11-12}$$

扩散和生物降解过程如能保持合适的同步性，活性剂的释放速率可以达到零级。

如果装置的表面积保持恒定，且只通过非均相或表面过程进行降解，则含有分散的活性剂的聚合物基质将以零级速率进行释放。此时，活性剂应全部局限在基质内且只能通过基质溶解进行释放。这就要求装置表面的断裂速率大于活性剂通过基质的扩散速率。

c. 向内释放基质装置 常用的几何体，例如球体、圆柱体、平板，由于活性剂在基质表层先进行释放，使活性剂的扩散距离随着时间而增加。因此，它们不能使活性剂在整个基质里以零级速率释放。通过一个向内释放的半球可以使其以接近于零级或零级速率进行释放。这是由于活性剂达到球的外径时，其逐渐增加的扩散距离可以通过增加可扩散的活性剂的量来抵消。这个过程(见图 11-5)同样适用于向内释放的圆柱体。

d. 活性剂梯度基质装置 某些基质装置中，逐渐增加的活性剂扩散距离通过活性剂在基质中依赖于位置的浓度抵消(见图 11-6)。因此，在基质核的方向上，活性剂存在正的

浓度差，而此方向上非活性可浸出的赋形剂(或载体)存在负的浓度差，从而保证总的可浸出分数在整个基质中保持恒定。

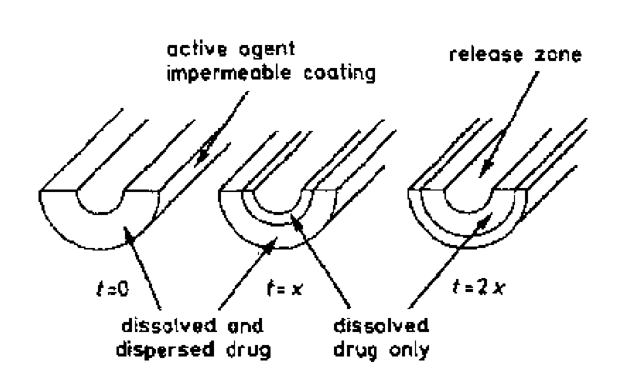
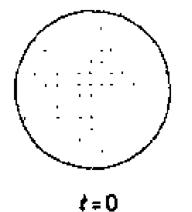


图 11-5 向内释放圆柱体基质装置示意图



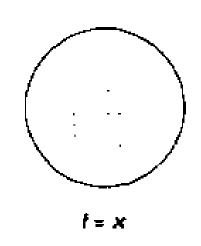


图 11-6 球体活性剂梯度基质装置示意图。$t=0$ 时，以点表示的活性剂浓度由外向内逐渐增加以抵消逐渐增加的扩散距离的影响

· p. 382 ·

e. **可溶胀性聚合物基质** 基质发生溶胀时，活性剂在基质中的释放基本接近于零级释放。这是因为在基质发生溶胀时，活性剂的扩散系数增加；同时，与没有溶胀的基质装置(见表 11-2)所预计的半衰期动力学相比较，其释放速率减小得更慢。因此，通过调节基质的溶胀度与溶胀速率可以得到接近于零级的释放速率。

11.2.1.3 运载体系

用药物与水溶性聚合物连结作为释放体系的理论基础并不在于零级活性剂释放，这些体系之所以有用是因为它们可以减少生物活性剂的毒性、增强疗效以及可能使药物具有靶向性，从而到达某一特定部位。与自由生物活性剂相比，这些含有活性剂的水溶性聚合物体系一般表现出药效时间长的特点。这可能是因为药物与聚合物的连结体难于通过体内不同部位间隔的阻碍，或由于药物与聚合物之间所形成不稳定化学键的缓慢降解以及减缓连结于聚合物上药物的排出。除了将药物连结于高分子载体会引起体内分布的变化，还可利用细胞的特定配体使这种复合物具有靶向性。

· p. 383 ·

有几种方法可以将活性剂引入到聚合物运载体系中：活性剂可被转化为可聚部分，然后通过均聚或嵌段、间规、无规共聚引入聚合物主链；也可通过将活性剂与聚合物载体中侧链或链端的功能基反应，从而将其引入聚合物。另外，可在聚合物主链与悬挂的活性剂取代基之间加一个间隔基团。表 11-3 列举一些用于活性剂运载体系的材料。这些用于活性剂输送的材料无须详细介绍，因为已

表 11-3 可用作活性剂载体的高分子材料

载体高分子	文 献
聚糖	
白蛋白	
抗体	
聚(N-2-羟丙基甲基丙烯酰胺)	Armstrong 等，1989
聚谷氨酸	Heeswijk，1985
聚(N-乙烯基吡咯烷酮)	Panarin 和 Solovskij，1989
聚赖氨酸	Shen 等，1989
聚天冬氨酸	Schechter，1989
聚羟基丁二酸	Ouchi，1990
聚乙二醇	Veronese 等，1989
聚(乙烯醚-alt-马来酸酐)	

有许多用于临床的文献报道与上面所到的其它某些研究相比，活性剂释放动力学不那么重要，所以不提它们也就不足为奇了。

11.2.2 释放方法与给药途径的关系

11.2.2.1 膜贮库体系

表 11-4 表明了高分子控制释放装置类型与给药途径的关系。膜贮库体系一般是通过缝隙植入、嵌入人体空腔或穿过皮层使用。典型的具有穿透皮层功能的膜体系如将微孔聚丙烯膜用于莨菪胺的速率控制给药和无孔乙烯-乙酸乙烯共聚物膜用于硝化甘油的给药。膜贮库体系已被植入肌内、皮下组织或脂肪组织，也可植入人体空腔，如阴道、子宫和眼部的盲管。将膜连结活性剂体系嵌入人体空腔的典型例子是 ALZA 公司用于释放孕酮的子宫装置（Progestasert®）以及他们的 Ocusert®用于眼部释放毛果芸香碱。微胶囊活性剂一般通过口服或静脉注射。

表 11-4 高分子控制释放装置类型与给药途径的关系

类型	途径				
	口服	静脉	间隙	人体空腔	皮肤
膜结合			×	×	×
基质	×		×		
渗透	×		×	×	
微球体，微胶囊	×	×			

11.2.2.2 基质体系

基质控制释放体系一般通过口服、植入或注射至体内间隔空隙的体液中。对于口服的基质体系，从基质的释放或基质降解对胃肠道中的pH、移动以及其它变化具有敏感性。至于注射或植入空隙部位的基质装置，从起始部位发生微小的位移乃意料中之事。

11.2.2.3 渗透控制释放装置

渗透控制释放装置一般是采用口服、皮下植入或嵌入体内空腔。由于渗透装置的释放速率一般与生理环境，如移动、pH 和胃肠道中其它变化的影响无关，因此对于口服很有用。这些装置也可嵌入子宫和阴道中。

11.2.2.4 高分子运载体系

由于高分子运载体系不能轻易穿过人体器官。因此，人们一般直接将其置于需要活性剂的人体部位中，这就决定了高分子运载体系进入人体的方式。这种体系一般用于癌症的化疗以减轻所用活性剂的毒性和提高其选择性。这种高分子量运载体系需要有一定的水溶性，因为它们主要通过细胞内吞作用进人细胞。与溶酶体融合时，活性剂会从载体裂解下来，活性剂可在细胞中的溶酶体内、也可在溶酶体外起作用。与正常细胞相比，由于癌细胞中的低 pH 值，肿瘤细胞抗原和高的细胞内吞作用，局部注射后，活性剂在癌细胞内会有较高的活性。而且，当自由活性剂无法渗进细胞时，运载体系就显得十分必要。

11.3 药物释放材料

11.3.1 材料的基本要求

用高分子材料控制释放活性剂，我们不仅要考虑活性剂对宿主的作用，同时也要考虑聚合物对宿主的影响。因为将高分子体系注入、植入或嵌入时，它直接与生理环境接触，因此其毒性、生物相容性及免疫原性是一个不容忽视的因素。利用基质或膜体系时，必须保证随着处于生理环境中时间的延长，聚合物的性能不受影响。还有，对于可被生理吸收的体系，所有的高分子降解产物以及它们的代谢产物，都必须无毒、无致癌作用，并能从组织中迅速排出。

11.3.2 扩散控制释放体系

活性剂从释放装置中通过高分子进行扩散释放是出于对其不断下降的浓度梯度的应答。它包含活性剂所溶解或分散的无孔膜连结的贮库体系和无孔基质体系，因此其释放机制是重要的。

分子量高达 400 的活性剂可以有效地进行扩散通过聚合物，例如聚(二甲基硅氧烷)(PDMS)。随着分子量的增大，活性剂通过聚合物的扩散系数会下降几个数量级。分子扩散通过无孔聚合物需要聚合物链段的协同运动。对小分子的通过仅仅需要一个或两个高聚物链段运动，而较大分子由一个位置移至另一个位置，则需要几个链段的重新取向。

表 11-5 影响聚合物扩散系数的因素

影响因素	扩散系数
T_g 相关因素：	
聚合物分子量	反作用
交链	反作用
主链刚性	反作用
链间相互作用	反作用
大侧链取代基	正作用
T_m 相关因素：	
结晶百分比	反作用
稀释剂和增塑剂	正作用
填料量	反作用

表 11-5 中列出一些影响分子扩散的聚合物性质，其中玻璃化转变温度最重要。从分子水平上看，在这个温度以下，高分子链基本没有链段的运动。使用温度与聚合物的玻璃化转变温度之间的差距是决定聚合物结构中自由体积的最重要因素。因此，具有相对刚性链的聚合物，如聚苯乙烯与具有柔性链的聚合物，如聚乙烯相比，其链段的协同运动较难。除此以外，聚合物中有较强的链间相互作用，如聚酰胺或高交联度都会对扩散分子的运动有较强的抵制作用。另一方面，聚合物分子量低、高支链化或有庞大侧链取代基会增加其自由体积，对活性剂分子的扩散抵制作用较小。

• p. 385 •

其它因素，例如结晶度或加入稀释剂、增塑剂或填料也会影响分子在某一聚合物中的扩散。结晶和填料的作用与物理交联相似，会阻碍扩散；而增塑剂和稀释剂则通过减弱高分子的链间作用，从而提高自由体积。

关于扩散控制释放装置，人们已深入地研究了聚(二甲基硅氧烷)(Silastic®)。这类聚合物基本上是不定形的，有弹性和具有相对低的玻璃化转变温度(见表 11-6)。由于这些特性，它是活性剂最容易进行扩散的聚合物之一。

扩散控制释放机制是建立在释放装置由核向外、存在活性剂浓度差的基础上。在大部

分情况下，假设活性剂向浓度为零的无穷远处的水槽进行释放。然而，在某些情况下，由于活性剂从基质或膜缓慢输送出来，可能会出现边界层效应。这种效应会使上面所描述的释放公式(表 11-2)失效，尤其对于水溶性较低的药物、高速率释放装置以及向那些流动性较差的体内空腔的释放影响最严重。

11.3.2.1　无孔膜贮库体系

对于无孔膜扩散释放装置，以上所讨论的一般都适用，然而，膜有可能破裂，里面的活性剂会随之泄漏，在设计这些装置时，这是一个很重要的因素。因此，可通过提高结晶度和填料含量来增加膜的机械强度，尽管这样会导致活性剂的扩散速率下降。除此以外，水溶性好的药物(具有渗透活性)的释放，要求膜没有渗水性，以避免因溶解而导致活性剂浓度下降，从而降低活性剂的释放速率。

• p. 386 •

表 11-6　用于控制释放装置中不同聚合物的 T_g 和 T_m 值

聚合物	T_m(℃)	T_g(℃)
聚乙烯		
支链化	115	
线型	135	−125
聚环氧乙烯	66	−67
聚丙烯		
等规立构	165	−10
无规立构		−20
聚环氧丙烷	75	−75
聚乙烯醇	258	85
聚乙酸乙烯酯		28
聚甲基丙烯酸甲酯		
等规立构	160	45
间规立构	200	115
无规立构		105
聚丙烯酸甲酯		6
聚二甲基硅氧烷		−123

11.3.2.2　用于膜贮库体系材料的特例

聚二甲基硅氧烷(PDMS)

$$CH_3-\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\displaystyle CH_3}{Si}}-O-\left(\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\displaystyle CH_3}{Si}}-O\right)_n-\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\displaystyle CH_3}{Si}}-CH_3$$

PDMS

聚二甲基硅氧烷(PDMS)在室温下为柔软的弹性体。PDMS 主链由间隔的硅氧原子组成，其玻璃化转变温度为−123℃，机械性能较差。PDMS 的商品形式为 Silastic® (Dow Corning)。它含有 23%的烟雾状二氧化硅填料。这些填料使 PDMS 链在填料周围形成各向同性介质，这样可减少链的运动，进而提高其机械强度。有资料表明，活性剂通过 PDMS 的扩散与填料含量呈负效应。可能是由于这些固体材料的吸附作用引起的。Flynn 和 Rosemann(1971)比较活性剂苯佐卡因扩散通过含 0～25wt.%二氧化硅填料的 PDMS 膜，发现含 25wt.%填料时，活性剂的扩散系数下降 15 倍多。另外，作者还发现，滞后时间(达到稳定释放速率所需时间)从 1.5×10^3s 增至 22.5×10^3s。

Folkman 和 Long(1964)发现醚、一氧化二氮、卤代烷和环丙烷能扩散通过硅橡胶(Folkman 等，1966)。他们也注意到充有乙醚的硅橡胶管以恒定速率失重，这是因为乙醚在表面挥发的结果。作者还指出醚通过硅管的转运速率与管子的表面积成正比，与其厚度成反比。Folkman 和 Long 也表明较高分子量的扩散剂可以克服聚合物的阻碍。利用活性剂三碘甲(状)腺原氨酸粉末，他们阐述了滞后时间的概念。随着这些最初的发现，得到了

许多关于活性剂(见表 11-7)扩散通过硅像胶的定量数据。大多数研究的目的是为了设计出能持续释放激素制剂以控制生育。Chang 和 Kincl(1969)深入研究了类固醇通过 PDMS 膜的扩散，他们注意到：孕酮和 19-降孕酮中没有极性的醇基而肾上腺皮质素有醇基，他们发现活性剂通过 PDMS 膜的扩散速率因醇基存在而下降，孕酮和 19-降孕酮的扩散速率分别是肾上腺皮质素的 80 倍和 210 倍。

• p. 387 •

cortisol　　progesterone　　melengestrol acetate

表 11-7　不同活性剂穿过不同医用等级 Silastic®的渗透值

活性剂	渗透性($\mu g \cdot mm^{-1} \cdot h^{-1}$)	文献
乙酸孕甾酮	0.0095	Chang 和 Kincl,1969
乙酸孕甾酮	0.0084	Tatum 等,1969
降孕酮	0.056	Kincl 等,1968
孕酮	0.020	Kincl 等,1968
睾酮	0.015	Kincl 等,1968
乙酸孕甾酮	0.0098	Kincl 等,1968
炔诺酮	0.0030	Kincl 等,1968
雌二醇	0.0025	Kincl 等,1968
Mestranol	0.0018	Kincl 等,1968
木质酮	0.00083	Kincl 等,1968
皮质醇	0.00025	Kincl 等,1968
去氢皮质醇	0.00050	Kincl 等,1968
甲烯雌醇	0.0058	Sundaram 和 Kincl,1968
甲基炔诺酮	0.0030	Sundaram 和 Kincl,1968
孕酮	0.019	Seshadri 等,1971
甲基-CCNU[a]	0.15	Rosenblum 等,1973
孕酮	0.010	Scommenga,1974
BCNU[b]	3.6	Ueno 等,1982

a　1-(2-氯乙基)-3-(反-4-甲基环己基)-1-亚硝基脲。

b　1,3 双(2-氯乙基)-1 亚硝基脲。

类似的，甲基炔诺酮通过 Silastic®的扩散比与其结构非常相似的甲烯雌醇醋酸酯小 40%。甲基炔诺酮与甲烯雌醇醋酸酯的区别仅在于前者没有 16-亚甲基。

Dziuk 和 Cook(1966)也报道了极性较大的类固醇、雌二醇，皮质醇和甲烯雌醇醋酸酯的扩散速率比极性较小的类固醇，如孕酮，雄二酮和睾酮的扩散速率小。

estradiol　　testosterone

Garret 和 Chemburkar(1968)随后报道磷酸盐溶液和氢、氯离子不能明显扩散通过 Silastic 膜。

由于极性大或带电荷的活性剂不能进行渗透，因此，人们开始寻求能提高这类活性剂通过 PDMS 的方法。有人试验将共渗透性增塑剂引入体系来提高植入硅橡胶的渗透性。Most(1972)注意到能同时溶解染料和聚合物的溶剂可提高染料的通过。因此，若丹明 B 硬酯酸盐在硅橡胶中的释放时间在甘油三乙酸酯的存在下会缩短 5 倍。有人推测共渗透剂的溶解参数若处于聚合物(PDMS；$\delta=7.5$)和活性剂(苯佐卡因；$\delta=15.5$)中间，则会使渗透速率的提高达到一个最佳值。如将 2-丙醇($\delta=11.5$)作为共渗透剂，苯佐卡因渗过 PDMS 的速率可提高 11.6 倍。而将甲醇($\delta=14.5$)作为共渗透剂时，通过速率则只提高 2.5 倍。这说明渗透剂、共渗透剂和聚合物之间在溶解度关系上必须达到一个平衡。

• p. 388 •

Hsieh 等(1984)将水溶性载体，例如藻酸钠、氯化钠、甘油、乙二醇和聚乙二醇(PEG)加入硅弹性体中，硫酸吗啡和磺胺的释放速率均得到改进。另外，褪黑激素在硅弹性体中的释放速率不含甘油和氯化钠时，其值为 $28.31\mu g \cdot cm^{-2} \cdot h^{-0.5}$；含有 13%的 NaCl 时，提高到 $61.47\mu g \cdot cm^{-2} \cdot h^{-0.5}$；含有 20%甘油时则为 $253.81\mu g \cdot cm^{-2} \cdot h^{-0.5}$；而含有 20%甘油和 13%NaCl 时进一步提高到 $549.92\mu g \cdot cm^{-2} \cdot h^{-0.5}$。

另一种提高极性或离子化活性剂扩散通过硅橡胶的途径是采用 PDMS 的共聚物。Friedman 等(1970)比较了不同极性类固醇通过 PDMS、聚甲基苯基硅氧烷和聚三氟丙基甲基硅氧烷的扩散，发现与 PDMS 相比，极性较大的类固醇，去氢皮质醇和皮质醇通过氟化膜的扩散速率降低，但通过聚甲基苯基硅氧烷膜的扩散却提高了大约 3 倍。

morphine　　cortisone

Ulman 等(1989)研究了亲油、亲水类固醇扩散通过 PDMS，P(DMS-bl-EO)和 P(DMS-bl-EO-bl-MMA)的情况，结果表明，PDMS 链段增长时，共聚物疏水性增大，因此，亲油性类固醇(孕酮)的渗透性也增强；而亲水性类固醇(睾酮和皮质醇)的渗透性则下降。PDMS 链段大小对于所研究的亲水性最强的类固醇，皮质醇的渗透性影响最大。由于

皮质醇含有 3 个羟基，因此它在 PDMS 中的溶解系数与睾酮相比小 137 倍。P(DMS-bl-EO)共聚物是将 DMS 分别与链段大小为 1200 和 1450 的 EO 进行共聚得到。皮质醇在此共聚物中的渗透性为 0.198μgmm $^{-1}$h^{-1}，而在 PDMS 中的渗透性为 0.00043μg • mm^{-1} • h^{-1}，相差 485 倍。改变 PDMS 或 PEO 的链段大小对所得弹性体的抗拉强度影响不大。作者发现引入 PMMA 可将弹性体的抗拉强度提高 10 倍以上。然而，随着 PMMA 的含量增加，亲油和亲水性类固醇的渗透性几乎呈直线下降。作者提到，在保持膜的完整性的同时，有可能用 P(DMS-bl-EO-bl-MMA)三嵌段共聚物制得较薄的膜。

• p. 389 •

基于纤维素的聚合物

Cellulose Based Polymers

cellulose

$ClCH_2CON(C_2H_5)$—⟨⟩—Cl

chlorpromazine

纤维素是含有葡萄糖重复单元的多糖。每个糖单元上都有三个可以取代的自由羟基。基于纤维素的聚合物优于硅橡胶膜是由于这种膜对极性较大、亲水的活性剂具有渗透性。甲基纤维素、乙基纤维素和醋酸纤维素是用于膜贮库装置的三类最重要的纤维素衍生物。

常用的乙基和甲基纤维素具有高度的羟基取代，例如市售的乙基纤维素平均每个重复单元含有 2.35 个乙氧基。Coletta 和 Rubin(1964)研究了含有不同比例甘油增塑剂、包封有阿斯匹林的乙基和甲基纤维素。他们用基于纤维素的聚合物为包封材料制备能用于口腔持续释放的装置，这是因为聚合物释放出的药物不受胃肠管道中 pH 变化的影响。作者发现阿斯匹林的体外释放速率随着乙基纤维素与甲基纤维素含量比例的增加而减小。Wood 和 Syarto(1964)进行的体内释放也证实了这一结果。Lin 和 Young(1968)利用乙基纤维素将高水溶性的活性剂，氯丙嗪 HCl 进行微胶囊化，以制得能用于口腔持续释放的药剂。他们重点研究了乙烯-乙酸乙烯酯(EVA)作为凝聚诱导剂的作用，结果发现，加 6% EVA 会降低氯丙嗪 HCl 的释放速率达 50%以上。作者认为加入 EVA 会导致较少的孔道，较致密表面和较厚的微胶囊壁。

Safwat 和 El-Shanawany(1989)研究了用乙基纤维素微胶囊化的茶碱和羟基保泰松的释放，他们以聚乙烯为凝聚诱导剂，用量为 0～1(w/v)%。这两种活性剂的释放速率和起始的爆发性释放(由于膜的饱和，稳态前的起始释放速率)均随着聚乙烯的加入而下降。在所有情况下，释放速率在稳态均为零级。作者同时将要微胶囊化的活性剂用聚羧乙烯(一种羧乙烯基聚合物；B. F. Goodrich)进行预处理以便在微胶囊中形成液体通道从而提高药物的释放。用聚羧乙烯处理过的茶碱微胶囊仍能保持零级释放，其速率与没处理过的接近。而以聚羧乙烯处理过的羟基保泰松微胶囊的释放速率会提高 3 倍以上，同时仍保持零级释放，但出现了滞后现象(与未经处理微胶囊的爆发效应相反)。

· p. 390 ·

醋酸纤维素是另一类重要的药物释放材料。与甲氧基或乙氧基的取代相似，纤维素中的羟基被乙酰基取代也会由于减小聚合物的规整性而使结晶性下降。聚合物的吸水性增强直至成为水溶性聚合物，此时的乙酰基含量为 13wt%。如进一步取代又会使聚合物的疏水性增强。通常市售的醋酸纤维素中含 50%或更多的乙酰取代基。

Jedras 等(1989)研究了包封在含有涂胶一种可溶性成孔剂的醋酸纤维素膜内以硫酸锂形式存在的锂的释放。由于膜修饰剂，涂胶溶于肠、胃液中，因此，当涂胶全部或部分除去后，留下的膜是多孔性的。而膜的渗透性与纤维素膜的厚度及多孔性有关。在锂的释放速率中有一个滞后时间，长达约 1.5h，这是由于除去成孔剂所引起的，但随后的速率为恒定或零级。5 位病人的体内稳定释放速率在 0.4～0.8mmol/dm^3 之间，可持续 12h，接近于胃肠的传送时间。

theophylline

$+CH_2-CH_2+_x+CH_2-CH(OCOCH_3)+_y$

EVA copolymer

Davidson 等(1984)利用 Poroplastic® 膜作为进行硫酸庆大霉素的给药方式，24h 的体外释放速率大约为 150μg$cm^{-2}h^{-1}$。Poroplastic® 膜是一种高度多孔性的各向同性三醋酸纤维素膜(即完全醋酸化纤维素)。

聚乙烯-co-乙酸乙烯酯，EVA 和聚乙烯醇(PVA)

EVA 共聚物已大量用于控制释放装置，EVA 中乙酸乙烯脂的含量从 0～40%的多种规格的商品均可买到。由于其渗透性能随着乙酸乙烯酯的含量改变，因而这种共聚物有较大的用途。在聚乙烯结构中加入百分之几的乙酸乙烯酯会明显降低其结晶性，这种现象可一直持续至含 50wt. %乙酸乙烯酯才会减弱直至可忽略。乙酸乙烯酯含量较低时，聚合物为坚硬、低渗透性的结晶聚合物。当其乙酸乙烯酯含量为 50wt. %时，共聚物为橡胶状且可渗透的。当其重量分数再增加时，共聚物又转变为渗透性差、不定形玻璃体。

与 EVA 共聚物具有较大实用性相比，PVA 在 37℃时是硬质塑料，其 T_g 为 85℃，T_m 为 285℃。

Gale 和 Spitze(1981)研究了樟脑渗透通过一系列不同乙酸乙烯酯含量的 EVA 共聚物时，发现乙酸乙烯酯含量为 60wt%时，其渗透性最好。

· p. 391 ·

Bhat 等(1989)研究了不同厚度 EVA 和 PVA 薄膜的机械性能以及在体内和体外释放。作者发现，当膜层厚度为 50μm 时，PVA 膜的爆裂强度为 5.0kg/cm^2、拉伸强度为 11.0kg/cm^2。另一方面，EVA 膜也有一个爆裂强度，其值大于 10kg/cm^2(最大使用压力)，拉伸强度则超过测试的极限值。将硝化甘油渗入被 PVA 或 EVA 包封的糖珠进行体外释放研究，发现在实验最初 1h 的爆发性释放后，EVA 包封的珠子释放速率为零级，持续 10h，而 PVA 包封的珠子在最初 1h 的爆发性释放后只能持续 2h。

Roseman 等(1984,1986)研究了 15(S)-15 甲基前列腺素 F2 α-甲基酯在含不同乙酸乙烯酯,通过吹制或溶液浇铸 EVA 膜中的渗透性,发现含 9wt%~60wt%乙酸乙烯酯的共聚物溶液浇铸膜渗透性变化为:含 9wt%乙酸乙烯酯的共聚物为 $0.17\times10^{-2}\mu g\cdot cm^{-1}\cdot h^{-1}$,含 60wt%乙酸乙烯酯的共聚物为 $44.8\times10^{-2}\mu g\cdot cm^{-1}\cdot h^{-1}$。含有 9wt%和 25wt%乙酸乙烯酯的溶液浇铸膜在起始 3min 的滞后时间后,稳定释放速率为零级。15(S)-15 甲基前列腺素 F2 α-甲基酯透过含有相同乙酸乙烯酯,由吹制得到的 EVA 膜与溶液浇铸 EVA 膜相比,前者要少 40%~50%。作者推测吹制过程可能会提高聚合物的结晶度,从而降低扩散剂的渗透性和释放速率。

水凝胶

水凝胶,例如聚羟乙基甲基丙烯酸酯(pHEMA)为交联的水溶胀型聚合物,其水含量为 30%~90%。低分子量的水溶性活性剂扩散通过水凝胶速率太快,以至于没有使用价值。但水凝胶对非水溶性活性剂和亲水性高分子量的活性剂的释放是有用的。Miyajima 等(1987)研究了阿糖腺苷-(9-β-阿糖呋喃腺嘌呤)通过 pHEMA 及其苯乙烯(St)共聚物或 N-乙烯基吡咯烷酮(VP)和 HEMA 共聚物的渗透性。引入 St 和 VP 分别是为了增加膜的疏水性和亲水性。作者发现当使用含 5wt%的 St 时,p(HEMA-co-St)膜的溶胀百分数低至 46%;而使用含 VP50wt%的 p(HEMA-co-VP)时,其值可高达 195%。渗透系数与膜的厚度成反比,并且随着膜的亲水性增强而增加,正如含 50wt%VP 的 p(HEMA-co-VP)膜的渗透系数大约是含 5wt%St 的p(HEMA-co-St)膜的 100 倍。

structure of poly(hydroxyethyl methacrylate) cross-linked with *N,N'*-methylenebisacrylamide

• p. 392 •

有资料表明,水凝胶基质或膜中存在三种形式的水,即通过流体静力相互作用与水凝胶链连结的水,在水凝胶溶胀所产生孔道中以本体状态存在和处于中间态的水。

Miyajima 等(1987)利用 Yasuda、Lamaze(1971)和 Yasuda 等(1968)的自由体积扩散理论证实阿糖腺苷在 p(HEMA)和 HEMA 共聚物中的输送主要是在充满水凝胶孔道的水中进行。这说明阿糖腺苷在研究温度范围内(37~60 C)与聚合物基质几乎不发生作用。

聚氧烯烃

聚氧烯烃,例如聚环氧乙烷(PEO)中反应基团虽不在其重复单元上,但在高分子链的两端。为了使高分子链互相交联,经常使用二异氰酸酯使之生成聚氨酯链的方法。通过加入支链带有几个羟基的支化剂即可产生一个三维网络。因此,PEO 水凝胶与嵌段聚(醚聚氨脂)相比,最大的区别在于前者中通过少量的共价键进行交联,而后者依赖于大量刚性

链片断产生相分离而达到物理交联。因此，前者在溶剂中溶胀明显的多，嵌段聚(醚聚氨酯)在室温时，水中的溶胀小于 8%。

将 PEO 共聚物作为控制释放贮库体系的速率控制膜是很有用的。Lee 等(1988)研究了含 75wt%PO 和 25wt%EO 的 P(PO-bl-EO)的溶胀行为。环氧丙烷的疏水性比环氧乙烷的强，可预计这种溶胀的高分子膜将遵循分配型和孔型活性剂扩散。疏水的和亲水的活性剂分别以分配型和孔型机制扩散。作者将活性剂以盐的形式放置于水释放介质中，此时活性剂完全离子化；然后将同样的化合物放置于非水释放介质中，这时，活性剂会形成离子对。如果 $\ln D/D_0$ 对 r^2 的曲线为线性关系，则其渗透服从孔型机制，此时可用 Yasuda 的自由体积模型(Yasuda 和 Lamaze，1971；Yasuda 等，1968)。在此方程式中，D 为通过膜的扩散常数，D_0 为自身扩散系数，r^2 为分子半径的平方，作者认为活性剂在水介质中透过膜的扩散主要由孔型机制决定(即通过孔中的溶剂)。然而，对于在丙二醇-乙醇(7：3，v/v)混合溶剂中的释放，有人认为可用分配型机制来解释活性剂自由体积扩散理论的偏差。作者认为，在溶胀状态时，膜同时提供疏水的 PPO 和亲水的 PEO 区域以利于溶质的扩散，前者主要由疏水性高分子链段组成而后者主要为孔中所含的介质组成。

Lyman(1964)研究了许多不同分子量的活性剂在不同组成的聚(EO-bl-对苯二酸乙二醇脂(ET))膜中的渗透。将 PEO 的含量由 50%提高到 70%，活性剂(尿素)的释放半衰期从 170min 降为 60min。他们通过研究许多不同分子量活性剂通过含 70%PEO 的膜的释放半衰期发现：例如胰岛素分子(mw6000)和聚肌氨酸(mw6700)能够透过膜；此外，发现极性分子比糖的扩散通过要快得多。如抗坏血酸(mw176)透出的半衰期为 135min，而葡萄糖(mw180)的则为 268min；氯化硫胺(mw337)的半衰期为 150min，而蔗糖(mw342)的则为 397min。

$$-\!\!\left[\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_2CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\left(OCH_2CH_2\right)_m O\right]_n$$

PEO copolymer

· p. 393 ·

嵌段聚(醚聚氨酯)，PEUs

PEUs 是通过二异氰酸酯与二醇反应制备。

$$HO-R-OH+OCN-R'-NCO \rightarrow -\!\!\left(O-R-OCONH-R'-NHCO\right)_n$$

二醇一般为基于醚的低聚物，通过聚合反应可将氰酸酯部分与聚醚嵌段连在一起。所得的产物为橡胶状、具有较高渗透性的聚合物。通过改变柔性链段(聚醚)和刚性链段(异氰酸酯)的比例可以调整其亲水、疏水比。柔顺性的 PEUs 之所以有用是因为它能使那些难于在硅橡胶或 EVA 中透过的亲水的极性活性剂渗过。如极性的类固醇，雌三醇在 Silastic® (PDMS)和 Ultrathene®UE638(EVA)中的渗透值小于 0.1μg · mm^{-1} · d^{-1}，而在嵌段 PEUs 中的渗透值则高达 16μg · mm^{-1} · d^{-1}(Baker，1987)。嵌段 PEUs 具有高弹性是由于刚性链段的相分离而导致物理交联。

Roseman 等(1986)研究了 15(S)-15 甲基前列腺素 F2 α-甲基酯通过 PEU(Estane® 5714-Fl，B. F. Goodrich)的扩散，发现其在 PEU 中的渗透率(0.694μg · cm^{-1} · h^{-1})大于

在 EVA 膜中的渗透率(0.00173～0.233$\mu g \cdot cm^{-2} \cdot h^{-1}$)。

11.3.2.3 基质体系

上面所讨论的一般都适用于基质扩散释放体系。下面着重考虑提高活性剂的扩散系数的因素。例如，不要用高结晶度的聚合物因为当活性剂释放时若伴随着高聚物的收缩，就会导致装置的断裂。并由于增加装置的表面积从而提高释放速率。另外，低软化温度(接近于非晶聚合物的 T_g 和结晶聚合物的 T_m)的聚合物可防止制备过程中活性剂发生热降解。

以上所谈到的通过扩散进行有效的释放仅限于低分子量活性剂(<400)，对于较高分子量的活性剂，需要采用别的方法。这些方法包括生物可降解基质、多孔的膜或基质以及渗透释放体系。

活性剂分子在多孔性高分子基质或膜中的扩散涉及到通过高分子网络中的微型通道或孔道进行扩散的溶质传送过程。一般说来，活性剂的扩散不仅依赖于分子本身的大小，也依赖于溶质分子的大小，利用微孔体系可以使较高分子量的活性剂释放，而用无孔体系则效果不好。然而，无孔体系则限于用在低水溶性活性剂，可获得合理延长活性剂释放时间和防止吸入大量水。

• p. 394 •

11.3.2.4 基质(整体的)释放装置材料的特例

聚(二甲基硅氧烷)，PDMS

最初，许多关于活性剂在聚合物基质中的持续释放都是以 PDMS 为基质材料。这些研究主要是验证在无孔基质释放的 Higuchi 方程。Haleblian 等(1970)，Fu 等(1973)，Spilman 等(1977)以及其它人主要关注微粒大小、活性剂浓度或介质对活性剂释放速率和释放曲线的影响。Chien 等(1974，1975)研究了类固醇、双醋炔诺醇在 PDMS 基质中的释放。并与文献中报道的其它类固醇的释放进行比较，发现释放速率与时间的平方根(如所预期的，见表 11-2)成比例；与甲孕酮的释放速率($0.218\times10^{-3} g \cdot cm^{-2} \cdot d^{-0.5}$)相比较，双醋炔诺醇的释放速率约大 15 倍($3.09\times10^{-3} g \cdot cm^{-2} \cdot d^{-0.5}$)。

ethynodiol diacetate

medroxyprogesterone acetate

近来，Golomb 等(1990)报道了一种模拟的活性剂重铬酸钾在两类 PDMS(Silastic® 382 和 Silastic® Q7-4840，Dow Corning)基质中的释放特性。我们已知离子，包括重铬酸钾是不能渗过无孔 PDMS 的，如利用这些体系，水分子可以通过疏水高分子相和亲水的分散活性剂相扩散进入基质体系。活性剂的表层最先溶解，在基质中留下孔道，以便余下的活性剂可进一步扩散出去。他们发现，重铬酸钾的释放速率以指数规律定性地下降。然而，其释放速率依赖于分散在基质中的活性剂微粒尺寸。以 Silastic® 382 为基质材料，粒径分别为 0～75μm，90～125μm 和 355～425μm 的重铬酸钾微粒在基

质中分别释放 65%、50%和 40%。在相同活性剂百分负载量的条件下，较小的活性剂微粒具有较大的表面积，这样有利于活性剂的溶解。基质中的孔道愈多，且连成一个网络结构则愈有利于活性剂的释放。作者还发现，在释放实验的初期，基质会有一定程度的溶胀，其溶胀度与分散的活性剂微粒大小成反比。加入更小粒径的微粒会使之进一步溶胀(30wt%)。同时，使用两种尺寸较大的活性剂微粒可出现中等到最小的溶胀。普通的基于硅氧烷的弹性体室温时在水中的溶胀小于 1wt%，其吸水的动力源于基质中未溶解的重铬酸钾微粒。Silastic® 382PDMS(Dow Corning 手册，1983)中含有 23%的二氧化硅作为增强填料，即多孔硅藻土，与用于 Silastic®Q7-4840(Dow Corning 手册，1983)的填料相比，尽管它也含有 23%的填料，但前者粒径尺寸较大，表面积较小。以 Q7-4840 PDMS 为基质材料，粒径分别为 0～75，90～125，355～425μm 的重铬酸钾微粒在基质中的释放分别为 35%、45%和 60%。可见这种体系中，释放速率发生反转，较大的活性剂微粒释放得快。这可由以下事实解释，即当活性剂在 Q7 基质中分散时，会使基质中包进气泡，且活性剂微粒的尺寸越大，气泡越多。空气会增加基质的多孔性，后来采用在压力下进行活性剂的分散以消除空气进入 Q7 基质。不仅释放速率下降，而且含有最小活性剂微粒的基质有较快的释放速率，这与 Silastic® 382 基质的释放模式类似。从上述三种不同尺寸活性剂微粒的研究看来，在 Q7 基质中的释放慢于在 Silastic® 382 基质中的释放，这可以认为是由于 Q7 基质中填料的表面积较大，对活性剂的沉淀吸附强的缘故。

• p. 395 •

Hsieh 和 Lucaine(1983)研究了大分子活性剂，牛血清白蛋白(BSA)在含 80%Silastic® 382 医用级硅氧烷弹性体和 20% Silastic® 360 医用级硅氧烷弹性体的 PDMS 基质中的释放。以上两种弹性体主要是分子量不同，后者的分子量比前者小。负载量不同的蛋白质分散在基质中，当 BSA 向外扩散时，会产生互联的孔道体系，可认为活性剂随后通过这些孔道进行释放。当蛋白质负载量为 20wt%时，只有初步释放，大部分的 BSA 仍限制在基质里。在此负载量水平时，分散的活性剂不足以形成一个互联孔道网络，BSA 只能从基质表层区域释放。当 BSA 负载量为 35%时，其释放时间长达 100d 以上，而且在最初的爆发性释放(<200h)后，其体外释放为零级释放。也许由基质中心向外扩散不是限制速率的因素。

聚乙烯(PE)

聚乙烯，不论是线型还是支链型，也不管它是通常的高分子量或超高分子量，在其 T_g (−125℃)以上至少存在着 60%的结晶相。这使它在室温下具有柔韧的热塑性。由于其高结晶度，大部分聚乙烯不能用于活性剂的扩散。只能当它是多孔型或与别的单体、如乙酸乙烯酯共聚时才有用。

• p. 396 •

Higuchi 的划时代的工作很好地体现在描述活性剂通过多孔型高分子基质的扩散速率的方程中，此时的高分子基质为多孔的 PE。Desai 等(1966)发表的他的实验室的许多研究工作系统研讨了影响多孔性基质释放的各种参数，结果确证了前面表 11-2 中列出的方程式。

聚(乙烯-co-乙酸乙烯酯),EVA

如上所述,由于PE的高结晶度,它甚至对低分子量活性剂的渗透性也不很好。在Roseman等(1986)的研究中,PE对15(S)-15甲基前列腺素F2 α-甲基酯是不透性的,但如果在其结构中引入9wt%～60wt%乙酸乙烯酯,则其渗透性会提高到0.173×10^{-2}～$44.8\times10^{-2}\mu g cm^{-2}h^{-1}$。

David等(1988)证实苯胺在EVA中的释放随时间延长而以指数规律下降。Golomb等(1986)研究了1-羟基亚乙基二膦酸钠(EHDP)在EVA基质中的释放。在说明以前用EHDP通过EVA基质进行大剂量局部给药以抑制生物修复的心阀钙化,从而减少全身给药的副作用的有关研究后,这次研究的目的是选择能抑制钙化所需的最佳EHDP量。这些基质被制成半球体形状,期望得到零级释放动力学。由于活性剂分散在整个基质中,因此,当EHDP进行溶解和扩散释放时,会产生互联的孔道结构,进而使EHDP通过这些孔道进行释放,此时活性剂负载量分别为0.2wt%,2wt%和20wt%。在负载0.2%和2% EHDP的基质中分别加入19.8%和18%的惰性填料菊粉,以保证体系内连锁孔道结构的形成。在这样低的wt%负载量(2%和0.2%)时,早就认为体系中的孔道是不相连的,活性剂仅从表面释放(Hsieh和Lucaine,1983)。EHDP和菊粉的释放曲线中,在大约15d出现起始爆发性释放,随后在150多天里以恒速释放。

Bawa等(1985)研究了具有生物活性的大分子在EVA中的释放。牛血清白蛋白(BSA),β-乳球蛋白和溶菌酶的释放曲线表明,释放速率在26天里以指数衰减,此时的活性剂负载量均为20wt%以上。他们发现释放速率随负载量的增加而加快,其原因同样是当活性剂在基质中溶解和扩散时形成一个互联的孔道网络。

Siegel等(1989)研究了一个典型的多肽(BSA)在含40wt.%乙酸乙烯酯的EVA基质中的释放。他们系统地改变分散的活性剂的负载量和微粒大小,发现速率曲线呈指数规律下降,BSA的释放得到延续,以致于1mmBSA样品可释放两年多。如将BSA的负载量由5%提高到50%,每次提高5%,可以发现微粒越大或负载量越高,其释放速率越快。研究结果表明确实存在一个活性剂的负载量阀,在此负载量以上才可能形成一个相连的孔道网络,使基质内的活性剂释放出来。作者强调,否则空的EVA基质不能被水显著浸湿。BSA是一种亲水活性剂,很容易使孔道浸湿。因此,对于疏水性较强的活性剂而言,由于基质不能被大量浸湿,活性剂的释放不能像预期的那样进行。Siegel和Langer(1984)发表的论文概括了影响大分子通过疏水高分子基质中的互联孔道的各种因素。

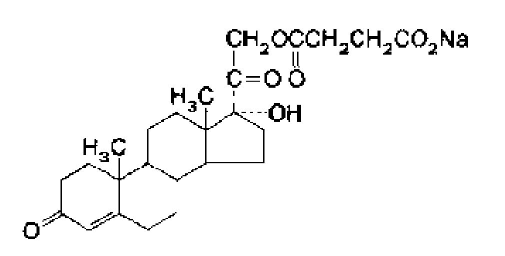
· p. 397 ·

McCarthy等(1984)研究了BSA和胰岛素在含有分散磁珠的EVA基质中的释放。他们发现,在水介质中的药物释放遵循典型的由扩散控制的基质体系的动力学。然而,当外界存在振动磁场作用时,活性剂的释放速率可提高一个或几个数量级,但如除去外界磁场,释放速率又恢复至接近于原来的大小。再次说明,活性剂负荷量必须足以在释放发生时产生一个互联的孔道网络结构。作者认为释放增加是由于在附近振动的磁珠导致流动的通道也交替进行收缩和膨胀促成的,但没有对基质和互联孔道网络产生永久性破坏,因此,当除去磁场后,活性剂的释放速率也恢复至原来的数值。作者进一步认为磁场的调节对大分子活性剂特别有效,因为容易让频率的变化与大分子扩散的时间间隔接近于一致,

较小分子需要更高一些的频率。最后，作者证实已提高的释放速率可通过调节频率加以改变。

水凝胶

Anderson 等(1975)研究了以重铬酸铵交联的聚(羟乙基甲基丙烯酸酯)(PHEMA)中，不同的交联度对释放皮质醇琥珀酸钠的影响。他们发现，在24h里，这种类固醇在没有交联的基质中可释放大约75%，在交联度为5.1%的基质中释放30%，而在交联度为9.9%的基质中只释放16%。此外，类固醇在没有交联的基质中以一级释放模式进行。然而，在交联度为9.9%的基质中，在3天的最初滞后时间后以零级释放，一直持续12天。



hydrocortisone sodium succinate

Robert 等(1987)研究了苯肾上腺素 HCl，晕海宁和强的松龙在以乙二醇双甲基丙烯酸酯交联的 PHEMA 微胶囊中的释放行为，药物负载量为4%～10%。作者将此系统描述为溶胀控制释放体系，这个体系在渗透剂的存在下能穿越其 T_g，从亲水的玻璃态转变为橡胶态。因而，药物的扩散依赖于向内扩散的溶剂前沿以及伴随而来的溶剂前沿中的微粒由玻璃态向橡胶态的转变。苯肾上腺素 HCl，水溶性最好的活性剂，释放至水中的速率最大，几乎没有持续释放行为，其释放指数 n 为0.59。而水溶性较差的活性剂(强的松龙和晕海宁)在20min的爆发性释放后能以接近于零级速率(n 值分别为0.85和0.81)持续释放大约240min。

• p.398 •

Lee(1983,1984)发现心得平 HCl，一种高水溶性活性剂在以聚(四氢呋喃)交联，交联度为30%的 PHEMA 中以零级速率释放，此时，活性剂负荷量34.4%。他们发现水凝胶在干态时为很好的玻璃态，Lee 利用S型初始浓度分布得到有一个拐点的释放曲线，从而在累积释放曲线上引入适宜的线性关系。这个浓度梯度可通过以下方法得到，即取出以均相负载但因时间不够来不及充分溶胀的基质，因而，溶胀的高弹性的外部基质与内层的未溶胀玻璃态的基质相比，前者所含的活性剂明显少得多。然后将基质进行冷冻干燥以锁定这个浓度梯度。通过15～30min的提取，可以得到总释放量60%的零级释放。另外，t_{50}(释放50%活性剂所需时间)增至两倍以上，基质扩散体系的起始爆发性释放特征转变为不很明显的长滞后时间。作者同时表明，无水条件下，S型的活性剂浓度曲线在玻璃态水凝胶基质中至少可保持2个月。

Farhadieh 等(1971)研究了在聚(丙烯酸甲酯-co-甲基丙烯酸甲酯)共聚物中孔的曲率程度对活性剂释放的影响。利用丙酮蒸发处理可以改变基质中孔道的曲率。作者表明，如果增大蒸气压，或降低处理温度可以提高丙酮的吸附，从而提高基质中孔的曲率，引致降低释放速率。因此，对于装有戊巴比妥钠的基质而言，将 t_{50} 从3.38h延长至25.4h，曲率可提高接近一个数量级(从9.24到82.2)。对于活性剂噻吩甲吡胺 HCl，麻黄素 HCl 和右旋美沙芬 HBr 也可得到相似的结果。作者发现这对基质总孔隙率没有明显的改变。

Maruyama 等(1989)研究了茶碱在不同孔隙率的聚(甲基丙烯酸甲酯)(PMMA)微球中的释放。孔隙率的变化可通过加入10%，20%或30%PEG 至基质中，PEG 溶于水释放

介质后会形成孔道。所有制剂均为一级释放模式，显示非浸蚀基质的特征。活性剂负荷量约为 40%，PEG 浓度从 10%增至 30%时，其 t_{50}从 7h 降至 5h。

Cowsar 等(1975)利用膜包封的基质释放体系，从 2-羟乙基甲基丙烯酸酯与甲基丙烯酸甲酯的无规共聚物中释放氟化物获得零级释放。为了使氟离子渗过膜层，要求这种膜浸泡在水介质中时能够发生水合；此外、速率控制膜对离子的渗透性必须小于基质核对离子的渗透性，这样才能保持零级释放。因此、当以 30/70 的 p(HEMA-co-MMA)作膜时，其核要用 50/50 的 p(HEMA-co-MMA)。并且，可改变速率控制膜的厚度来达到预期的氟化物释放速率。研究发现，基质核在第一天里单独释放其含有的大部分活性剂。加上 0.023cm 厚的速率控制膜则可提供在 30 天中每天 0.78mg/ml 的零级释放。

• p. 399 •

Davidson Ⅲ 和 Peppas (1986) 研究了 37℃时，含 HEMA 的 p(HEMA-co-MMA)(HEMA 的摩尔分数为 0.5～1.0)圆片在水中的溶胀行为。他们发现渗透剂(水)以可测定的速率和限定的前沿扩散进入玻璃态聚合物。如渗透剂在 pHEMA 中的渗入前沿速度比在 50/50p(HEMA-co-MMA)中的速度快 10 倍以上。在含有较高摩尔分数 HEMA 的聚合物中，其平衡溶胀态时吸水更多且更易达到平衡。如 pHEMA 的平衡吸水率为 0.531g 水/g 聚合物，而 50/50 共聚物则为 0.159g 水/g 聚合物。0.5wt. %负荷量的活性剂茶碱的存在会进一步提高基质的水分吸收，这是由于溶质存在于聚合物基质中而产生的渗透效应。基质中含 MMA 成分能增加共聚物的拉伸应力，如 pHEMA 的拉伸应力松弛模量为 1046kPa，而 60/40p(HEMA-co-MMA)则为 1845kPa。

Korsmeyer 和 Peppas 研究了 HEMA 摩尔分数分别为 0.707，0.446 和 0.211 的 p(HEMA-co-N-乙烯基吡咯烷酮(VP))基质的溶胀和活性剂释放特性。当活性剂茶碱负荷量约为 6wt. %，摩尔分数为 0.707 的 HEMA 的共聚物的释放速率最慢，在 4h 内释放约 60%茶碱。而对于 HEMA 摩尔分数为 0.211 的共聚物，20min 释放 60%茶碱。作者注意到大部分所研究的样品具有近似于零级释放的释放行为，HEMA 负载量高的样品则会有一个明显的最初爆发性释放。最后，通过改变 HEMA 的摩尔分数从 0.707～0.211，37℃时，茶碱在 p(HEMA-co-VP)凝胶中的扩散系数增大约一个数量级(从 0.3×10^{-6} cm^2/s～$2.8\times10^{-6}cm^2/s$)。

Graham 等(1988)研究了咖啡因在聚(环氧乙烷)(PEO)水凝胶中的释放。PEO 水凝胶中的醚基可以产生氢键，因此 PEO 水凝胶与渗透剂或活性剂之间可能发生相互作用。实验中发现咖啡因的释放速率随时间以指数规律下降($n=0.5$)。咖啡因中没有与氮或氧相连的原子。因此，活性剂与基质 PEO 之间不会产生氢键。然而，作者利用 DSC 证实：溶胀的水凝胶中存在两种形式的水分子：处于－10℃左右的峰可以归于基质中束缚的水分子，另一类在 3℃左右的峰则是自由水分子。被紧紧束缚的水分子对咖啡因的扩散特性没有大的影响。

McNeill 和 Graham(1984)及 Emby 等(1986)研究了前列腺素 E2(PGE2)在交联 PEO 水凝胶基质中的释放。实验表明，活性剂在溶胀基质中的释放是一级动力学，而在最初释放 50%活性剂时，则是在初始的干水凝胶中以恒速(零级)释放。释放速率可以改变是因为发现速率与装置厚度成反比。他们引入三种区域来解释活性剂释放曲线，即干的、未溶胀的半结晶核含有分散的 PGE2 晶体；溶胀区、含有分散的和溶解的活性剂，紧靠核的外

面；最后是只含有溶解药物的凝胶层靠近聚合物外圈。在释放的第一阶段里，聚合物开始在水中溶胀，快速扩张的表面加快了活性剂的释放。这个快速扩张过程后，整个基质均溶胀，活性剂由凝胶的外围薄层进行扩散，此时这个薄层中只含有溶解的活性剂，它来源于溶胀的基质内部的分散活性剂。当最后基质核中仅有溶解的活性剂时，释放速率以一级动力学衰减。

• p. 400 •

Gander 等(1988)研究了羟丙茶碱、茶碱和甲基儿茶素在不同 EO 含量的 p(EO-bl-环氧丙烷(PO))水凝胶中的释放。他们发现，PEO 样品的结晶度一般为 0.8。然而，交联的水凝胶中结晶度降为 0.4 左右，如加入活性剂，可进一步降为 0.2。将 PO 链段引入 PEOs 中会引起溶剂摄取量的初始增加，可能是较短链的内聚能引起。随着 PO 的含量升高，体系的疏水性增强会降低溶剂摄取量。在所有情况下，活性剂以一级动力学进行释放($n=0.5$)。他们发现，活性剂的释放依赖于 EO 链段的长短。这就决定了疏水相之间的有效距离。例如，一个分子量为 1000 的 EO 链段可在 10min 内释放活性剂分数为 0.797。而一个分子量为 2000 的 EO 链段和差不多大小的交联物/链段(即较低交联度)可在 10min 内释放 0.922 分数的活性剂。毫无疑问，这是由于较短 EO 链段的基质中较小的孔径引致的。释放速率同样与交联度成反比。加大交联度意味着网络中氨基甲酸酯含量上升。因而，链的运动受到限制，用于扩散的自由体积也减少。高 PO 含量会降低基质的亲水性，减少水化作用从而导致较慢的活性剂释放速率。甲基儿茶素是唯一释放时间超过 3h 的活性剂。其余的活性剂在 10min 内几乎都完全释放。作者推测 EO、氢的受体，能与合适的氢供体，如带自由酚基的儿茶素衍生物发生相互作用。

Pluronic 凝胶

Rassing(1985)研究了 NaCl，利度卡因盐酸和利度卡因碱通过 Pluronic®F-127 凝胶扩散。这种凝胶由含大约 70%PEO 的 PEO/PPO/PEO 三嵌段高分子链组成。作者发现，25℃时，这三种活性剂在 25wt%Pluronic®F-127 凝胶中的扩散系数分别为 1.2，2.5 和 1.6×10^{-5}。作者认为利度卡因碱的扩散系数略小于利度卡因盐酸的扩散系数是由于它与凝胶物质的相互作用有关。

Gilbert 等(1987)研究了活性剂和水溶性聚合物对 Pluronic®F-127 凝胶的凝胶-液胶转化温度的影响。这种聚合物在水中浓度 20wt%以上时，加热会发生反转凝胶化反应。PEO/PPO/PEO 三嵌段体系会促进 PF-127 分子之间胶束的出现，PPO 部分会形成疏水核。温度更高时，胶束会发生缠绕，进而形成凝胶。作者发现凝胶-液胶转化温度随着苯甲酸的加入而下降。因此，2(w/v)%的苯甲酸会使 24(w/w)%Pluronic®F-127 溶液的转化温度由约 60℃降至 30℃。除此以外，疏水性更强的溶质能使凝胶-液胶转化温度下降更多。然而，作者指出，通过加入水溶性添加剂，聚(乙二醇)会使凝胶化温度下降的现象发生反转。

• p. 401 •

聚(乙烯醇)，PVA

Columbo 等(1985)研究了模型活性剂二羟丙茶碱在不同交联度 PVA 基质中的释放，

这种PVA基质在释放时可发生溶胀。未交联可溶胀基质的释放指数(n)值大大高于0.5，由于聚合物的溶解和溶胀不断改变药物的有效扩散系数，可推测这些体系处于移动边界状态。这时的n值大约为0.63。随后，基质浸泡5～6min以便在玻璃态基质周围产生一个溶胀的外围核，然后这个外层交联成为交联聚合物的不溶外壳。与核相比，交联聚合物外层就像是一个比核孔洞少些的高分子障碍，交联度足够大时，它变成一个速率控制膜。活性剂近乎零级释放及其释放指数n为0.93，可以说明这一点。

Segot-Chicq和Peppas(1986)研究了茶碱在聚(乙烯-co-乙烯醇)基质中的释放(Segot-Chicq等，1984)。他们研究了两种等级的共聚物，一种含53.4mol%乙烯醇，32%结晶，另一种为含66.8mol%乙烯醇，40%结晶。茶碱的释放机制均不偏离一级动力学。与别的水凝胶体系相比，释放延长了，这可能是由于高结晶度而引起的。他们发现，结晶度体积在活性剂释放前后没有发生变化。作者认为共聚物中乙烯醇组分在溶胀和药物释放时比乙烯组分的作用更大。

聚醚聚氨酯(PEUs)

Terry等(1983)研究了杀精子剂、壬苯聚醇-9(NN9)，在PEU Estane® 5714-1(B. F. Goodrich)中的释放，此外，也研究了在基质中加入PEG对释放曲线的影响。作者认为NN9和PEG在Estane®中均起增塑剂的作用。因此，它们降低了基质的抗拉、撕裂和破裂强度，但提高了断裂伸长率。如所预期的，NN9在Estane®基质装置中的释放遵循一级动力学。为了提高NN9的起始爆发性释放，可将PEG加入含有NN9的Estane®基质中。同时发现，PEG也增加了NN9总的释放量，可能是当它溶于释放介质中提供额外的扩散路径所引起的。

Sintov等(1988)研究了利度卡因盐酸在Tecoflex® 2-80A PEU基质中的释放。制备基质的方法会影响其多孔性和交联度，这些变化又会影响活性剂的释放速率。因此，聚合物基质在55℃聚合48h，此时可经过也可不经过2min，50r/min的预搅拌处理，然后进行铸膜。另一种方法是55℃时，在0.01t压力下压制成膜。没有经过预搅拌的铸膜聚合物基质具有最快的释放特性(大约1天释放80%)，聚合物经过搅拌可提高其交联度，从而降低多孔性，故此类聚合物的释放速率比较小(大约2天释放80%)，而压膜成型的样品的释放速率最慢(大约3天释放80%)，这可能是制备过程中的压力导致其多孔性进一步降低引起的。所有这些基质中的活性剂释放速率均符合一级动力学。

Sharma等(1988)也研究了不同制备过程对强的松龙在Biomer®中释放的影响。作者认为相分离的PEU，例如Biomer®提供了亲水和疏水相，有利于活性剂的分布。例如，当强的松龙、一种疏水类固醇、选择性引入聚醚基质(通过在乙醇-活性剂溶液中溶胀)或分布至双相形态的整个两相中(通过在DMAC-活性剂溶液中溶解)。在这两种情况下，强的松龙的释放均为一级动力学。不过，在乙醇装置中的释放速率高于DMAC装置中的释放速率。如含量为3%的活性剂在乙醇装置中的释放速率为0.77mg·cm^{-2}·h$^{-0.5}$，而在DMAC中则为0.18mg·cm^{-2}·h$^{-0.5}$。这表明强的松龙处于两相中时，它在柔性链段相中释放速率快。作者对此提出两个解释，一是强的松龙可能会与刚性链中的聚氨酯基团形成氢键，而与柔性聚醚链则不会发生这种相互作用，二是水渗进柔顺链的程度可能大于渗进刚性链。

11.3.3 渗透体系

渗透装置要求膜能渗过水但不能渗过活性剂。如将水溶性足够大的药物放置在贮库里，渗透驱动力会导致水扩散进入贮库。活性剂溶于水后，溶液通过膜中的小开口周期性排出。由于其释放速率可与扩散控制释放体系相比，且一般与活性剂性能无关，因此渗透装置很有用。

基本的渗透泵通常是用一种由激光钻得的小孔使水可渗过/活性剂不能渗过的聚合物膜。这样的一种基本渗透泵，Alzet®渗透泵已得到广泛应用。近来，它被用于保持恒定的AZT血液浓度、改进药物的脑部释放，优于多次服药的治疗方案(Gallo等，1989)。

变化型的渗透泵也得到使用。Zentner等(1989)使用了聚合物涂覆的氯化钾片剂，聚合物涂膜有水渗性，但离子化活性剂不能渗透过。聚合物除膜还含有少量水溶性物质，当与水接触时，这些水溶性物质从聚合物中溶出，从而产生一个可控制的多孔性渗透释放装置。例如，将含有醋酸纤维素、聚乙二醇400(PEG400)和山梨醇的溶液用来涂覆KCl片剂。在任何情况下，活性剂进行零级释放前出现一个大约15min的滞后时间。这个滞后时间反映了最初PEG400和山梨醇由包覆膜中溶出。此外，活性剂的释放速率依赖于这些水溶生成孔物质的含量。零级释放可持续至核中KCl固体完全消失。近来，Bindschaedler等(1986)也使用了可溶出性增塑剂的醋酸纤维素包覆涂膜。

• p. 403 •

11.3.4 生物浸蚀性基质和膜

这里谈到的生物浸蚀过程可能不涉及也可能涉及键的断裂(生物降解)，但一定涉及到高分子材料的增溶。利用生物浸蚀性聚合物的优点在于它们不需通过外科手术取出，此外也可将生物浸蚀性微粒(微胶囊、微球、纳微粒)进行皮下注射，而不必通过外科手术植入。

基于生物浸蚀性聚合物的药物释放体系有许多不同做法。活性剂即可分散在生物浸蚀性基质中，也可包埋于其中。对于这些体系，释放机制可以是单一的扩散机制、降解机制或兼而有之。活性剂可以通过化学键引入高分子的主链中或作为侧链取代基。在这些体系里，释放是由化学键的水解断裂来控制的。

聚合物基质的降解涉及基质部分的逐渐增溶。故可将水溶性聚合物中不稳定化学键通过水解交联而变成的不溶性聚合物用作为基质材料。此外，非水溶性聚合物通过主链或侧链易水解的化学键水解断裂从而增强其亲水性，也适用于作为释放活性剂的生物浸蚀性聚合物基质。

表面浸蚀性基质能以零级速率释放小分子活性剂。一般说来，发生表面浸蚀的聚合物应在其T_g以下存在，此时聚合物为刚性、渗透性差，活性剂通过聚合物发生浸蚀而进行的释放非常接近于扩散。

浸蚀性水凝胶已被用于释放高分子量活性剂，如胰岛素、牛血清白蛋白(BSA)。尽管基质发生溶胀，但要等到有足够多的交联网络断裂后才会释放活性剂。

生物浸蚀性膜体系也有很大的用途，因为活性剂通过扩散机制以零级速率释放，直至全部释出，然后装置才会被浸蚀。

11.3.4.1　生物浸蚀性基质和膜的特例

聚乙醇酸(PGA)

PGA 是一种结晶、刚性无弹性聚合物。PGA 的降解主要发生本体浸蚀。

• p.404 •

$$(-O-CH_2-CO-)_n$$

PGA

降解的第一阶段(Ⅰ期)是水扩散进入聚合物中非晶区域,酯基发生水解断裂,当大部分非晶区域降解后,结晶区域也进行水解断裂。结晶区域开始降解时,聚合物的抗拉强度一般会明显下降。这可能是由于降解产生的低聚物不再与基质缠绕,发生增溶和从基质扩散出去。PGA 最终以 CO_2形式通过呼吸系统排出体外(Holland 等,1986)。

Redmon 等(1989)研究了强的松龙-21-乙酸盐在 PGA 微球中的释放,采用冷冻干燥或溶剂提取过程以有效除去分散在微球中的溶剂。这两种方法均会得到高多孔性基质以利于活性剂的释放。这就使活性剂的释放依赖于液体渗透、活性剂溶解及活性剂在基质中的扩散。通过溶剂提取过程制得的微球中的多孔性比用冷冻干燥法得到的高 2～3 倍。但微球的平均直径和残留水分不太依赖于溶剂的除去过程。活性剂在这两种微球中的释放均接近于一级动力学。然而,溶剂提取法制得的微球的释放速率要较冷冻干燥法制得的快,它在前 8h 能释放 89%,剩余的活性剂的释放需 64h 以上。而对于冷冻干燥法制得的微球而言,它在前 8h 释放 70%的活性剂,然而逐渐释放其余的 30%,也需要 64h 以上。作者通过 IR 表明,活性剂与微球基质不会发生物理和化学作用。

聚乳酸(PLA)

$$\left(-O-\underset{H}{\overset{Me}{C}}-CO-\right)_n$$

poly(D,L)-lactic acid

由于活性中心的存在,有三种形式的 PLA,即:有光学活性的 P(d-LA)和 P(l-LA)以及外消旋的 P(dl-LA)。由于人体内代谢的乳酸是以 l(+)型存在,因此对 P(l-LA)的研究比对 P(d-LA)的研究多得多(Holland 等,1986)。

P(l-LA),与 PGA 相似,是结晶、刚性无弹性的。这会导致其链的水解速率变慢。显然,这两类聚合物都有用,因为释放系统在释放完活性剂后都会被浸蚀。对 PGA 来说,它是一个高孔道型基质,活性剂的扩散不依赖于活性剂的分散。P(l-LA)的基质体系经常用于速率控制膜,活性剂的释放发生在Ⅰ期。此时,活性剂的释放受基质水解的影响不大。

• p.405 •

Albers 等(1984)研究了染料,甲苯紫乙酸盐在 P(l-LA)空心纤维中的释放。选用 P(l-LA)是由于它释放后会降解。不对称的纤维壁,有速率控制膜结构,且具有内表面多孔、外围或外层无孔的特点。作者认为凝集和纺丝状况决定了控制膜的性能。膜的性能又决定了染料的释放速率,它在 0～15μg・cm^{-1}・d^{-1}之间变化。

Nuwayser 等(1984)研究了 P(l-LA)微胶囊用于避孕类固醇的释放。他们也使用了降

解较慢的高分子量 P(l-LA)材料，以保证微胶囊在活性剂释放完以前不发生变化并发现左旋甲基炔诺酮的释放速率在 200 多天内约为 $2\mu g \cdot cm^{-1} \cdot d^{-1}$。

P(dl-LA)是不定形的。由于这个原因，它的水解速率虽然不快，但与 PGA 和 P(l-LA)相比，还是有一定的提高。P(dl-LA)体内降解基本上是本体浸蚀，它包括两个阶段(Ⅰ期和Ⅱ期)。第一阶段是链的水解断裂，伴随着分子量的线性下降，第二阶段始于一个临界数均分子量(M_n)，对这个值不同研究小组有不同看法。此时聚合物的分子量及抗张强度同时下降。

Visscher 等(1986)的实验结果提出两个阶段的生物降解机制。他们研究了负荷有赖氨酸-8-抗利尿激素(赖氨酸加压素)的 P(dl-LA)微球(M_n=13 800)的生物降解。微球内部为多孔形态，其表皮或表面则为无孔形态。将微球注射到老鼠体内，直至注射后 120～150 天之间，仍保持基本完整，150～360 天之间微球的内部结构开始逐渐解体。到注射后 420 天时，发现所有的微球发生全面的浸蚀。他们注意到，没有证据表明作用于微胶囊外壁上的巨噬细胞或巨型细胞的吞噬作用会影响降解过程。因此，可以认为是组织液对微胶囊的水解引起的内部降解机制。

与 PGA 或 P(l-LA)相似，P(dl-LA)室温时存在于其 T_g 以下，这导致聚合物基质的自由体积小，因此活性剂通过高分子链的扩散非常慢。Pitt 等(1979)表明孕甾酮在 P(dl-LA)膜中稳态的渗透值为 $3.3\times10^{-15} g \cdot cm^{-1} \cdot s^{-1}$(见表 11-7)。

Fong 等(1986)研究了硫利达嗪自由碱在 M_w 为 51 200(M_n=22 000)和 M_w 为 170 000的 P(dl-LA)微胶囊中的释放。它们的释放模式在前 6 天基本相同，均包括少于 1 天的爆发性释放，然后以零级速率释放。M_w 高的微球可持续以零级动力学释放，直到第 13 天左右。而 M_w 小的微球则在第 6 天后释放速率加快。作者认为：M_w 为 170 000 的微球的释药主要通过扩散，此时，聚合物基质虽有水解降解发生，但宏观上仍保持完整性(Ⅰ期)。而对于低 M_w 的微球而言，释放速率在 6 天后加快是由于此时的增溶作用使基质失去低分子碎片(Ⅱ期)引起的。

· p. 406 ·

Maulding 等(1986)研究了活性剂种类和负荷量对于 P(dl-LA)微球的释放特性的影响。硫利达嗪碱在微球中的初步体外释放表明，滞后时间后伴随的零级释放可持续 30～40 天。作者对从微球基质中得到零级释放速率感到惊讶。他们预计从 P(dl-LA)微球基质中释放会得到与时间平方根的关系。除此反常之外，预期有几个月寿命的基质在大约 1 个月中就释放完硫利达嗪碱，于是他们通过实验来检验活性剂加剧聚合物降解的可能性。作者制得含硫利达嗪碱的放射性同位素标记的 P(dl-LA)微球，测试聚合物中低聚物的增溶曲线，与不含活性剂的放射性同位素标记的 P(dl-LA)微球进行对比。作为空白对照的微球在 1 个月实验期内显示出微不足道的增溶作用，而含有硫利达嗪碱的微球 6 天内增溶失重 50wt%，放射性同位素的观测与活性剂的释放互有关连。还有，增溶作用在活性剂完全释放后不再延续(6 天)。他们假设水解产生的 P(dl-LA)碎片增溶硫利达嗪碱成为低聚乳酸盐。而且硫利达嗪碱在制备微胶囊时引起由 M_w42 600 到 M_w20 000 的初期降解。通过使用活性剂胺、甲哌噻庚酮，作者验证并得到了同样的结果。另一方面，作者指出了硫利达嗪双羟萘酸盐，一种非亲核性阳离子胺，在微球制备过程中只引起 P(dl-LA)的轻微降解，作者还提出了酯基的催化水解机制。

P(GA-co-LA)

人们对乳酸和乙醇酸共聚的研究通常包括两个系列，一种是用光活性的 LA，P(GA-co-l-LA)，另一种是用消旋的 LA，P(GA-co-dl-LA)。这些共聚物与 PGA 或 PLA 相比，对水解链断裂更敏感。

对于 P(GA-co-l-LA)系列而言，含有 25%～75%GA 的共聚物是不定形的。富含 P(l-LA)或 PGA 的共聚物的水解稳定性较含等比例单体的共聚物高。Miller 等(1977)发现聚合物和共聚物的半衰期由 PGA 的 5 个月减至 50/50P(GA-co-l-LA)的 1 个星期，又增至 P(l-LA)的 6.6 个月。

Schwope 等(1975)研究了从不同共聚组分的 P(GA-co-l-LA)小球中环丙甲羟二氢吗啡酮碱的释放。他们发现：25/75P(GA-co-l-LA)共聚物以零级动力学释放活性剂，持续大约 23 天，而 10/90(GA-co-l-LA)共聚物则按零级动力学释放活性剂将近 70 天，后者的缓慢释放可归因于其结晶相。

naltrexone　　meperidine

methadone　　promethazine

· p. 407 ·

Cha 和 Pitt(1989)研究了四种碱(环丙甲羟二氢吗啡酮、美沙酮、哌替啶和普鲁麦嗪)从 P(GA-co-l-LA)微球中的释放。碱的选择是考虑到其碱度和亲脂性的差距。结果发现，哌替啶在小于 1 天滞后时间后迅速进行释放，美沙酮也可迅速释放，但滞后时间约为 2 天半。普鲁麦嗪则需 4 天的滞后时间，其释放速率较慢。在 28 天的实验中，环丙甲羟二氢吗啡酮没有发生释放。作者发现，P(l-LA)的降解速率与胺释放前的滞后时间长短有相反的关系，滞后时间与分子量下降到临界值(M_n=20 000)所需时间有关。还有，在哌替啶、美沙酮或普鲁麦嗪被完全释放后，高分子链的降解速率与含有环丙甲羟二氢吗啡酮的微球的降解速率平行(即基本为 0)。作者得出结论，碱对链的水解速率有催化作用以及胺分子中氮原子的空间可接近性可能决定催化效果，胺的有效顺序是：哌替啶，美沙酮和普鲁麦嗪，由于环丙甲羟二氢吗啡酮未显示出催化行为，作者将美沙酮装入含有环丙甲羟二氢吗啡酮的微球中，结果两者都得到较快的释放。

对于 P(GA-co-dl-LA)系列，含 0～70%GA 的共聚物是不定形的。P(GA-co-dl-LA)共聚物的水解链降解比所上述任何聚(氧化烯)更敏感。因而，人们期望聚合物的浸蚀能使活性剂从这些聚合物中释放起越来越大的作用。

Wise 等(1976)研究了 2,4-二氨基-6(2-磺酸萘酚)-间二氮杂萘从含有 75wt.%GA 的 P(GA-co-dl-LA)中的体内释放。他们报道，最初 3 周接近于恒定速率后，尿中同位素示踪活性剂增多。Beck 等(1983)在含有 15mol%GA 的 P(GA-co-dl-LA)中进行炔诺酮的血清水平体内测试，结果发现，8 周后炔诺酮的血清水平有了相似的提高。Gilley 等(1984)研究了孕酮在含 15wt%GA 的 P(GA-co-dl-LA)微胶囊中的体内释放，也得到了类似的结果，即孕酮的释放速率在 6 周后加快。

相对较快的 P(GA-co-dl-LA)降解引起了较高分子量活性剂,例如 LH-RH 激动剂和其它低聚肽的控制释放方面的兴趣。早期的很多研究具有三阶段释放模式的特征(Sanders 等,1984a,b;Hutchinson 和 Furr,1985;Tice,1984;Vickery 等,1983;Asano 等,1989)。这就是发现在起始的释放之后和剩余活性剂释放之前存在一个活性剂释放的间断期。

Sanders 等(1984,a)为此三阶段释放行为提出一个解释。他们认为,释放的初期阶段是通过低聚肽从微球表面区域溶解而实现的,在第二阶段,即潜伏期,共聚物发生水合、水解以及分子量下降,但仍保持非水溶性(Ⅰ期)。这一潜伏期持续时间取决于最初的分子量和高分子组成所导致的亲水性。当分子量降低到临界值时,聚合物呈现明显的水溶性,聚合物开始均相浸蚀,这是第三阶段的标志,伴随有低肽和低聚(LA-co-GA)的增溶和从基质的扩散(Ⅱ期)。

• p. 408 •

Sanders 等(1984,b)、Hutchinson 和 Furr(1985)以及 Asano 等(1989)表明,第一阶段和第三阶段可以通过以下方法发生交叠,即增加活性剂负荷量、降低聚合物分子量或改变 GA/LA 的比例从而提高亲水性。

聚 ε-己内酯(PCL)和聚 δ-戊内酯(PVL)

$$-\!\!\left(O-(CH_2)_4-CO\right)\!\!-_n,\quad -\!\!\left(O-(CH_2)_5-CO\right)\!\!-_n$$

PVL PCL

Woodward 等(1985)阐述了 PCL 的生物降解。与有关的聚酯类似,降解过程包括至少两个独立的阶段。这个过程已在这部分的其它聚合物中得到说明。不过,PCL 高分子链的断裂要慢得多。另外,其临界 M_n 也更低(约 5000)。尽管几个研究小组研究了活性剂在 PCL 中的释放(Gibson 等 1983;Ory 等,1983),但由于其水解速率慢,因此,常用其共聚物形式。

Pitt 等(1979)及 Pitt 和 Gu(1987)表明:将 P(dl-LA)与 21wt%CL 共聚,孕甾酮,一种疏水类固醇,在此共聚物膜中的渗透值可提高 10^4 倍,(从 3.3×10^{-15}~$3.8\times10^{-11}g\cdot cm^{-1}\cdot s^{-1}$)。作者将此增透性现象归因于 PCL($T_g=-65℃$)对 P(dl-LA)($T_g=+57℃$)的增塑效应,共聚同样会降低结晶度百分数。最后,与 P(dl-LA)装置相比,CL 单元并不明显提高装置的使用寿命,这是因为 CL 是以低摩尔量存在的。

Fukuzaki 等(1989)发现:通过将 P(l-LA)与 δ-戊内酯共聚可消除其结晶度并将 T_g 降至室温以下。例如,在 P(l-LA)中加入 20mol%VL 单元可将其 T_g 从 44℃降至 15℃。P(l-LA-co-VL)样品的体内降解比 P(l-LA)或 PVL 都要快得多。

水凝胶

溶胀控制水凝胶体系对于释放低分子量活性剂的用处已在前面讨论过。这里,我们讨论生物可降解水凝胶。这些释放体系对于大分子活性剂的释放很有用。这就是水溶性大分子可以缠绕在这些体系中,不能通过扩散而释出。只有当足够多的交联网断裂导致水凝胶基质充分溶胀后,大分子活性剂才会释出。水解不稳定的水凝胶可通过丙烯酰胺制得(Torchilin 等,1977)。遗憾的是,用大于 1wt%N,N-亚甲基双丙烯酰胺制得的网络被认为

是不溶于水的。然而，这种低交联度的水凝胶，由于它的高度多孔性，未能持有水溶性大分子且会很快扩散释放出去。Heller 等(1983)提出，需要相当高的交联度才能防止大分子从水凝胶中扩散出去。因此，需要使用比 N,N-亚甲基双丙烯酰胺更不稳定的交联剂。他们以 VP 为交联剂合成富马酸-PEG 水凝胶，酯键的水解速率可通过加入含有提高水解作用的吸电子取代基的双酸进行调节，如二乙醇酸、酮丙二酸或酮戊二酸加入到富马酸-PEG 主链中。BSA 可以零级速率释放。其释放时间可在 10 天和大于 60 天之间进行调节。作者利用主链组成为衣康酸或烯丙基丙二酸和 PEG 的生物可降解交联水凝胶对 BSA 进行控制释放，同样得到零级速率释放。交联是由初始二酸中的不饱和侧烯基的自由基聚合来实现的。BSA 的释放速率由不饱和侧基的起始浓度控制。它控制了水凝胶的交联度从而控制释放动力学。

• p. 409 •

基于马来酸酐的聚合物

这类聚合物的溶解速率受其羧酸基团离子化程度的影响

$$-CH_2-CH(OCH_3)-\underset{O=C-O-C=O}{CH-CH}- \xrightarrow{ROH} -CH_2-CH(OCH_3)-CH(C(=O)OH)-CH(C(=O)OR)-$$

在合适条件下，基质表面发生浸蚀，以零级速率释放活性剂。此时，活性剂在基质中不是通过扩散进行释放。水溶性差的活性剂，例如皮质醇就是通过这种方式进行释放。另一方面，强水溶性活性剂不是根据零级速率进行释放，这是由于它们是通过基质中没有发生浸蚀的部分进行扩散释放。Heller 等(1978)对这些结果给予了下列解释：高聚物在水中离解和溶解时，氢离子在聚合物表面积聚，如果这些氢离子不能从基质中转运出去，则会降低聚合物的继续离子化，进而使其溶解变慢。这就会导致活性剂更加依靠扩散进行释放。

Urtti(1985)表明，如果提高水槽中液体的缓冲能力则会加快聚合物的溶解。当缓冲能力达到相当高的程度后，活性剂会以零级速率释放，其释放机制为表面浸蚀。

Finne 等(1989)表明，如果在聚(乙烯基甲基-alt-马来酐)的单异丙酯基质中引入碱式盐，则可得到不同活性剂的表面浸蚀。

聚原酸酯

聚原酸酯是一类对酸敏感的聚合物，其高分子链中含有原酸酯键。它们一般是通过二醇与双烯酮缩醛加成制得。

$$CH_2=C(OR)-O-R'-O-C(OR)=CH_2 + HO-R''- \longrightarrow \left[O-C(OR)(CH_3)-O-R'-O-C(OR)(CH_3)-O-R''\right]_n$$

为了防止酯基转移，需要使用环状的双烯酮缩醛，因此经常使用 3,9-二(亚甲基-2,4,

8,10-四氧杂螺[5,5]十一烷)(DETOSU)。

```
                                                    CH3H3C
                                                    |
CO5         O   CH2      CH2--O     CH2H3C     O   CH2     CH2—O        CH3
   \       /      \      /    \     /     \    /     \     /    \       /
    C=C          C           C           C           C          C=C
   /       \      /      \    /     \     /    \     /     \    /       \
  H         O—CH2    CH2 -O     O   R—O      O—CH2     CH2—O         H
```

• p. 410 •

聚原酸酯在生理条件下(37℃,pH=7.4)的水解速率很慢,因此,对它的研究主要集中在对疏水活性剂,如左旋18-乙基炔诺酮的长效释放上。活性剂趋向于增加基质的疏水性。因此,聚合物中易水解主链的浸蚀仅发生在装置表面。通过引入物理分散的酸性赋形剂,可以控制并加速聚合物的水解,例如可加快其水解的酐。还有,赋形剂的水溶性不能太好。疏水性赋形剂可以减弱基质对水的吸收。

Heller(1984)和Heller等(1985,a,b)研究了左旋18-乙基炔诺酮在含有少量酸性赋形剂乳酸钙、基于DETOSU的聚原酸酯基质中的释放。他们发现,经过最初约20天的诱导期后,活性剂的体外释放速率为零级动力学。释放速率为20μg/天,持续410天至实验停止。其体内释放同样为零级动力学,释放速率为33μg/天。为了解释其体内释放速率高于体外释放速率,作者注意到,聚合物的浸蚀速率明显引导着活性剂的释放速率。由于释放装置周围形成一个左旋18-乙基炔诺酮活性剂含量较高的外层,活性剂的释放速率是由装置外部的高疏水性活性剂的溶解速率决定。活性剂的体内释放速率高于体外释放速率很可能是体内存在的亲油物质会加快左旋18-乙基炔诺酮溶解引起的。当将此基质交联起来,负荷有非催化、非活性剂的基质的浸蚀速率与没有交联的相应装置相比大大加快。将一种碱性的低水溶性赋形剂,$Mg(OH)_2$,加入基质中以提高聚合物本身的稳定性,并使侵浊作用只发生在外表层,在这里,赋形剂被外部的缓冲液所中和。另外,还发现,左旋18-乙基炔诺酮的溶解是决定释放速率的关键,其体内释放速率(20μg/天)大于体外释放速率(10μg/天)。

Heller等(1987)将基于DETOSU的聚原酸酯与0,0.125,0.25和0.5mol%的9,10-二羟基硬酯酸共聚。在此基质中,对-硝基-N-乙酰基苯胺以零级速率释放;对于不含9,10-二羟基硬酯酸的原酸酯中,其释放速率很慢,15天大约释放10%,而在含0.5mol%9,10-二羟基硬酯酸的原酸酯中大约3天即可全部释完。

Sparer等(1983,1984)研究了酸酐赋形剂对亚甲蓝从基于DETOSU的聚原酸酯中释放的影响。酸酐是一种潜在的催化剂,因为只有当它本身水解后才能催化基质的水解。如含4.3wt%的二乙醇酸酐的聚原酸酯可在大约3h内释放100%的亚甲蓝,而含4.4wt%戊二酸酐的聚原酸酯在约40h内释放约20%的亚甲蓝。

Fix和Leppert(1986)发现,在基于DETOSU的聚原酸酯中引入2wt%邻苯二甲酸酐可使其浸蚀速率达7.3%h^{-1}。作者认为这对于口服活性剂释放体系是很好的。从而继续研究了在狗的胃液(pH=1.5)里的浸蚀速率,浸蚀速率上升至10.2wt%h^{-1}。考虑到未加邻苯二甲酸酐的聚原酸酯在狗的胃液的浸蚀速率为4.7wt%h^{-1}。他们的实验结果表明:邻苯二甲酸和酸性环境中催化的一般酸的双重贡献具有一定的加和性。

• p. 411 •

11.4 参考文献

Albers, J. (1984), *Proceedings of the 11th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials.* Controlled Release Society, p. 80.

Anderson, J., Koinis, T., Nelson, T., Horst, M., Love, D. S. (1975), in: *Hydrogels for Medical and Related Applications:* Andrade (Ed.). p. 167.

Armstrong, B. (1989), *Journal of Controlled Release 10*, 27.

Asano, M., Hironobu, F., Yoshida, M., Kumakura, M., Tooru, M., Yuasa, H., Imai, K., Yamanaka, H., Suzuki, K. (1989), *Journal of Controlled Release 9*, 111.

Baker, R. (1987), *Controlled Release of Biologically Active Agents.* New York: Wiley.

Bawa, R., Siegel, R., Marasca, B., Karel, M., Langer, R. (1985), *Journal of Controlled Release 1*, 259.

Beck, L., Flowers, C., Pope, V., Wilborn, W., Tice, T. (1983), *American Journal of Obstetrics and Gynecology 147*, 815.

Bhatt, H., Gurnasinghani, M., Dattani, K., Lalla, J. (1989), *Journal of Controlled Release 9*, 43.

Bindschaedler, C., Gurny, R., Doelker, E. (1986), *Journal of Controlled Release 4*, 203.

Cha, Y., Pitt, C. (1989), *Journal of Controlled Release 8*, 259.

Chang, C., Kincl, F. (1969), *Steroids 12*, 689.

Chien, Y., Lambert, H., Grant, D. (1974), *Journal of Pharmaceutical Sciences 63*, 365.

Chien, Y., Mares, S., Berg, J., Huber, S., Lambert, H., King, K. (1975), *Journal of Pharmaceutical Sciences 64*, 1776.

Coletta, V., Rubin, H. (1964), *Journal of Pharmaceutical Sciences 53*, 953.

Columbo, P., Conte, U., Caramella, C., Gazzaniga, A., La Manna, A. (1985), *Journal of Controlled Release 1*, 283.

Cowsar, D., Tarwater, O., Tanqvary, A. (1975), in: *Hyrogels for Medical and Related Applications:* Andrade (Ed.). p. 180.

David, H., Bouzon, J., Vergnaud, J. (1988), *Journal of Controlled Release 8*, 151.

Davidson, J., Nichols, L., Obermayer, A., Allen, M., Murphy, E., Hurd, R. (1984), *Proceedings of the 11th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials.* Controlled Release Society, p. 58.

Davidson III, G., Peppas, N. (1986), *Journal of Controlled Release 3*, 243.

Desai, S., Simonelli, A., Higuchi, W., Singh, P. (1965), *Journal of Pharmaceutical Sciences 54*, 1459; (1966) *55*, 1224; *55, 1230; 55*, 1235.

Dow Corning Handbook (1983), "Silastic medical materials." Midland, MI: Dow Corning Corp.

Dziuk, P., Cook, B. (1966), *Endocrinology 78*, 208.

Embry, M., Graham, N., McNeill, M., Hillier, K. (1986). *Journal of Controlled Release 3*, 39.

Farhadieh, B., Borodkin, S., Buddenhagen, J. (1971), *Journal of Pharmaceutical Sciences 60*, 213.

Finne, U., Kyyrönen, K., Urtti, A. (1989), *Journal of Controlled Release 10*, 189.

Fix, J., Leppert, P. (1986), *Journal of Controlled Release 4*, 87.

Flynn, G., Roseman, T. (1971). *Journal of Pharmaceutical Sciences 60*, 1788.

Folkman, J., Long Jr. D., Rosenbaum, R. (1966), *Science 154*, 148.

Folkman, J., Long, D. (1964), *Anals of the New York Academy of Sciences 111*, 857.

Fong, J., Nazareno, J., Pearson, J., Maulding, H. (1986), *Journal of Controlled Release 3*, 119.

Friedman, S. (1970), *Steroid 15*, 679.

Fu, J., Kale, A., Moyer, D. (1973), *Journal of Biomedical Materials Research 7*, 71.

Fukuzaki, K., Yoshida, M., Asano, M., Kumakura, M., Mashimo, T., Yuasa, H., Imai, K., Yamaraka, H., Kawaharada, U., Suzuki, K. (1989), *Journal of Controlled Release 10*, 293.

Gale, R., Spitze, L. (1981), *Proceedings of the 8th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials* Controlled Release Society, p. 183.

Gallo, J., Clark, L., Rubino, J. (1989), *Journal of Controlled Release 9*, 249.

Gander, B., Gurny, R., Doelker, E., Peppas, N. (1988), *Journal of Controlled Release 5*, 271.

Garret, E., Chemburkar, P. (1968), *Journal of Pharmaceutical Sciences 57*, 944.

Gibson, Dunn, R., Dappert, T., Laufe, L., Eddy, C. (1983), *Proceedings of the 10th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials.* Controlled Release Society, p. 24.

Gilbert, J., Richardson, J., Davies, M., Palin, K., Hadgraft, J. (1987), *Journal of Controlled Release 5*, 113.

Gilley, R., Tice, T., Staas, J., Beck, L. (1984), *Proceedings of the 11th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials.* Controlled Release Society, p. 73.

Golomb, G., Langer, R., Schoen, F., Smith, M., Choi, Y., Levy, R. (1986). *Journal of Controlled Release 4*, 181.

Golomb, G., Fisher, P., Rahamin, E. (1990), *Journal of Controlled Release 12*, 121.

Graham, N., Zulfigar, M., MacDonald, B., McNeill, M. (1988), *Journal of Controlled Release 5*, 243.

Haleblian, J. (1970), *Journal of Pharmaceutical Sciences 60*, 541.

Heeswijk, W. (1985), *Journal of Controlled Release 1*, 301.

Heller, J. (1984), *Proceedings of the 11th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials.* Controlled Release Society, p. 128.

Heller, J., Baker, R., Gale, R., Rodin, J. (1978), *Journal of Applied Polymer Science 22*, 1991.

Heller, J., Helwing, R., Baker, R., Tuttle, M. (1983), *Biomaterials 4*, 262.

Heller, J., Fritzinger, B., Ng, S., Penhale. D. (1985a), *Journal of Controlled Release 1*, 225.
Heller, J., Fritzinger, B., Ng, S., Penhale,. D. (1985b), *Journal of Controlled Release 1*, 233
Heller, J., Penhale, D., Fritzinger, B., Ng, S. (1987), *Journal of Controlled Release 5*, 173.
Holland, S. (1986), *Journal of Controlled Release 4*, 155.
Hsieh, S., Lucaine, R. (1983), *Proceedings of the 10th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials*. Controlled Release Society, p. 164.
Hsieh, D., Mann, K., Chien, Y. (1984), *Proceedings of the 11th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials*. Controlled Release Society, 86.
Hutchinson, F., Furr, B. (1985), "Biodegradable polymers for the sustained release of peptides." *Biochemical Society Transactions 520*.
Jedras, Z. (1989), *Journal of Controlled Release 9*, 13.
Kincl, F., Benagiano, G., Angee, I. (1986), *Steroids 11*, 673.
Korsmeyer, R., Peppas, N. (1984), *Journal of Controlled Release 1*, 897.
Lee, P. (1983), *Proceedings of the 10th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials*. Controlled Release Society, p. 136.
Lee, P. (1984), *Proceedings of the 11th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials*. Controlled Release Society, p. 108.
Lee, S., Kurihara-Bergstrom, T., Kim, S. (1988), *Journal of Controlled Release 5*, 253.
Lin, S., Young, J. (1968), *Journal of Controlled Release 3*, 221.
Lyman, D. (1964), *Biochemistry 3*, 985.
Maruyama, K., Pongpaibul, Y., Iwatsuru, M. (1989), *Journal of Controlled Release 10*, 177.
Maulding, H., Tice, T., Cowsar, D., Fong, J., Pearson, J., Nazareno, J. (1986), *Journal of Controlled Release 3*, 103.
McCarthy, M. (1984), *Journal of Controlled Release 1*, 143.
McNeill, M., Graham, N., (1984), *Journal of Controlled Release 1*, 99.
Miller, R., Brady, J., Cutright, D. (1977), *Journal of Biomedical Materials Research 11*, 711.
Miyajima, M., Okano, T., Kim, S., Higuchi, W (1987), *Journal of Controlled Release 5*, 179.
Most Jr., C. (1972), *Journal of Biomedical Materials Research 6*, 3.
Nuwayser, E., Williams, D., Kerrigan, J., Nucefora, W. (1984), *Proceedings of the 11th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials*. Controlled Release Society, p. 71.
Ory, S., Hammond, C., Yancy, S., Hendren, R., Pitt, C. (1983), *American Journal of Obstetrics and Gynecology 145*, 600.
Ouchi, T., (1990). *Journal of Controlled Release 12*, 143.
Panarin, E., Solovskij, J. (1989), *Journal of Controlled Release 10*, 119.
Pitt, C., (1979), *Journal of Biomedical Materials Research 13*, 497.
Pitt, C., Gu, Z. (1987), *Journal of Controlled Release 4*, 283.
Pitt, C. (1979), *Journal of Biomedical Materials Research 13*, 497.
Rassing, J. (1985), *Journal of Controlled Release 1*. 169.
Redmon, M., Hickey, A., Deluca, P. (1989), *Journal of Controlled Release 9*, 99.
Robert, C., Buri, P., Peppas, N. (1987), *Journal of Controlled Release 5*, 151.
Roseman, T., Bennett, R., Biermacher, J., Tuttle, M., Spilman, C. (1984), *Proceedings of the 11th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials*. Controlled Release Society, p. 50.
Roseman, T., Biermacher, J., Bennett, R., Tuttle, M., Spilman, C., Baker, R., Nelson, K. (1986), *Journal of Controlled Release 3*, 25.
Rosenblum, M., Bowie, D., Walker, M. (1973), *Cancer Research 33*, 906.
Safwat, S, El-Shanawany, S. (1989). *Journal of Controlled Release 9*, 65.
Sanders, L., McRae, G., Kent, J., Vickery, B. (1984a), *Proceedings of the 10th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials*. Controlled Release Society, p. 91.
Sanders, L., Kent, J., McRae, G., Vickery, B., Tice, T., Lewis, D. (1984b), *Journal of Pharmaceutical Sciences 73*, 1294.
Schechter, B. (1989), *Journal of Controlled Release 10*, 75.
Schwope, A., Wise, D., Howes, J. (1975), *Life Sciences 17*, 1877.
Scommenga, A. (1974), *Obstetrics and Gynecology 43*, 769.
Segot-Chicq, S., Peppas, N., Puisieux, F. (1984), *Proceedings of the 11th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials*. Controlled Release Society, p. 97.
Segot-Chicq, S., Peppas, N. (1986), *Journal of Controlled Release 3*, 193.
Seshadri, B., Gibor, Y., Scommegna, A. (1971), *American Journal of Obstetrics and Gynecology 109*, 536.
Sharma, K., Knutson, K., Kim, S. (1988), *Journal of Controlled Release 7*, 197.
Shen, W. (1989), *Journal of Controlled Release 10*, 89.
Siegel, R., Langer, R. (1984), *Proceedings of the 11th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials*. Controlled Release Society, p. 92.
Siegel, R., Kost, J., Langer, R. (1989), *Journal of Controlled Release 8*, 223.
Sintov, A., Scott, W., Dick, M., Levy, R. (1988), *Journal of Controlled Release 8*, 157.
Sparer, R., Shih, C., Gruen, C., Himmelstein, K. (1983), *Proceedings of the 10th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials*. Controlled Release Society, p. 37.
Sparer, R., Shih, C., Ringeisen, C., Himmelstein, K. (1984), *Journal of Controlled Release 1*, 23.

Spilman, C., Beuving, D., Forbes, A., Roseman, T., Larion, L. (1977), *Prostaglandins 12, Supplement 12.* 1.
Sundaram, K., Kincl, F. (1968), *Steroids 12,* 517.
Tatum, H., Coutinho, E., Filho, J., Sant'anna, A. (1969), *American Journal of Obstetrics and Gynecology 105,* 1139.
Terry, R. (1983), *Proceedings of the 10th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials.* Controlled Release Society, p. 145.
Tice, T. (1984), *Proceedings of the 11th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials.* Controlled Release Society, p. 88.
Torchilin, V., Tischenko, E., Smirnov, V., Chazov, E. (1977), *Journal of Biomedical Materials Research 11,* 223.
Ueno, N., Refojo, M., Liu, L. (1982), *Journal of Biomedical Materials Research 16,* 669.
Ulman, K., Gornowicz, G., Larson, K., Lee, C. (1989), *Journal of Controlled Release 10,* 251.
Urtti, A. (1985), *International Journal of Pharmacy 26,* 45.
Veronese, F. (1989), *Journal of Controlled Release 10,* 145.
Vickery, B., McRae, G., Tallentire, T., Foreman, J., Nerenberg, C., Kushinky, S., Sanders, L. (1983), *Proceedings of the 10th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials.* Controlled Release Society, p. 97.
Visscher, G., Robison, R., Maulding, H., Fong, J., Pearson, J., Argentieri, G. (1986), *Journal of Biomedical Materials Research 20,* 667.
Wise, D., McCormick, G., Willet, G. (1976), *Life Sciences 19,* 867.
Wood, J., Syarto, J. (1964). *Journal of Pharmaceutical Sciences 53,* 877.
Woodward, S., Brewer, P., Moatemed, F. (1985), *Journal of Biomedical Materials Research 19,* 437.
Yasuda, H., Lamaze, C. (1971), *Journal of Macromolecular Science, Physics Edition B5* (1), 111.
Yasuda, H., Lamaze, C., Ikenberry, L. (1968), *Macromolceular Chemistry 118,* 19.
Zentner, G., Rork, G., Himmelstein, K. (1985), *Journal of Controlled Release 1,* 269.

一般阅读资料

Anderson, J. M., Kim, A. W. (Eds.) (I: 1986, III: 1987, IV: 1990), *Advances in Drug Delivery Systems.* New York: Elsevier.
Baker, R. (1987), *Controlled Release of Biologically Active Agents.* New York: Wiley.
Bruck, S. D., (Ed.) (1983), *Controlled Drug Delivery* Vol. I, II. Boca Raton, FA: CRC Press.
Langer, R. S., Wise, D. L. (1984), *Medical Applications of Controlled Release* Vol. II. Boca Raton, FA: CRC Press.
Robinson, J. R. (Ed.) (1978), *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems.* New York: Marcel Dekker.
Roseman, T. J. Mansdorf, S. Z. (1983), *Controlled Release Delivery Systems.* New York: Marcel Dekker.
Tanqvary, A. C., Lacey, R. E. (1979), *Controlled Release of Biologically Active Agents.* New York: Plenum Press.
Urquhart, J. (Ed.) (1981), *Controlled Release Pharmaceuticals.* Washington, D.C.: American Pharmaceutical Association.
Zatuchni, G. I., Goldsmith, A., Shelton, J. D., Sciarra, J. J. (Eds.) (1984), *Long-Acting Contraceptive Delivery Systems.* Philadelphia: Harper and Row Publishers.

12 眼科材料

David F. Williams

Institute of Medical and Dental Bioengineering, University of Liverpool, Liverpool, U. K.

（承 强 翁 杰 译 姚康德 校）

目 录

12.1 引言………………………………………… 350

12.2 接触镜………………………………………… 351

12.2.1 概论………………………………………… 351

12.2.2 接触镜材料………………………………………… 352

12.2.2.1 水凝胶软镜片 ………………………………………… 352

12.2.2.2 类橡胶软镜片 ………………………………………… 352

12.2.2.3 硬质镜片 ………………………………………… 352

12.2.2.4 透气硬质镜片 ………………………………………… 353

12.2.3 接触镜的设计与成型加工………………………………………… 353

12.2.4 气体渗透性………………………………………… 353

12.2.5 玷污………………………………………… 353

12.2.6 角膜损伤………………………………………… 354

12.2.7 镜片清洗………………………………………… 354

12.3 人工晶状体………………………………………… 355

12.3.1 白内障与白内障摘除………………………………………… 355

12.3.2 人工晶状体结构………………………………………… 355

12.3.3 材质更新和表面处理………………………………………… 355

12.3.4 人工晶状体的组织反应………………………………………… 356

12.3.5 人工晶状体的现状………………………………………… 356

12.4 眼科中的其它应用………………………………………… 357

12.5 总结………………………………………… 357

12.6 参考文献………………………………………… 358

符号与缩语表

HEMA　甲基丙烯酸羟乙酯

IOL　人工晶状体

PMMA　聚甲基丙烯酸甲酯

· p. 417 ·

12.1 引　　言

生物材料在眼科中的应用可分为两大类及若干小类。在医用材料的各种应用中，上述两大应用——人工晶状体和接触镜，无论从性能、尤其是使用数量上都极为重要。本章将用主要篇幅分别讨论这两大应用，之后将对用于眼内和眼周的生物材料扼要评述。

图 12-1 给出了眼球的示意图。眼球的大部位于称为眼框的骨窝内，仅有少部分前表面暴露于外。眼球表面有三层构造，巩膜(外表层)、脉络膜(中间)和内侧的视网膜。巩膜主要由坚韧的白色纤维状组织构成，其前部是透明的角膜。角膜内没有血管存在。脉络膜富含血管和数量很大的色素。在眼球的前部，脉络膜分化成三个构造：睫状体、悬韧带和虹膜(赋予眼球以特定的色彩)。睫状体系由脉络膜增厚形成的，充满视网膜前部和虹膜后部之间的空间。睫状肌由纵向和环形平滑肌纤维组成，位于睫状体的前部，也与保持晶体定位的悬韧带相连。虹膜亦由纵向和环形肌纤维构成，呈环圆形，其中央的圆孔即为瞳孔。

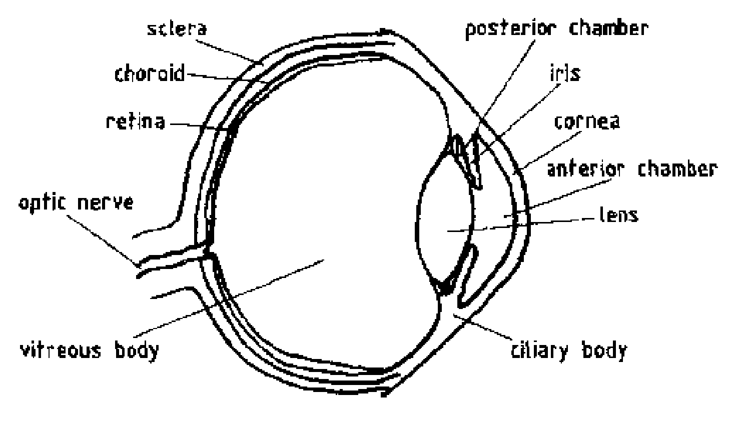


图 12-1　眼示意图

视网膜位于眼球后部内层，而眼球前部无相应构造。其构造包括：邻接于脉络膜的色素上皮细胞，三层神经元——光感受器、双极细胞和节细胞。光感受器视细胞依其外形可命名为杆细胞或锥细胞，是可见光的接受器。节细胞的轴索向后延展至突触，在此暴露于眼球外部形成视神经。

· p. 418 ·

眼球内含空腔，并分为前腔和后腔。前腔自身又分为前房和后房，前者位居角膜和虹膜之间，后者是指虹膜与晶体间的狭小空间。腔房中有房水充填。后腔体积远大于前腔，包括位于晶体、悬韧带和睫状体之后的全部空间。后腔中有玻璃体，即一种凝胶状成分，用于维持眼内压。

眼球的运动由多种肌肉控制。眼外肌联接巩膜和眼框，包括四条直肌：上直肌、下直肌、内直肌、外直肌；两条斜向运动的斜肌：上斜肌和下斜肌。这些随意肌控制眼球的任意运动。眼内肌主要是眼内的非随意平滑肌，包括：虹膜，调节瞳孔大小；睫状肌，调节晶体形状。

为了保证正常的视力，成像应在视网膜上形成，以使杆状和锥状视细胞受到刺激而产

生神经冲动,经视神经传至中枢神经。这包括几个步骤。首先,光线必须在眼内折射,相应的屈光介质是角膜、房水、晶体和玻璃体。光线在角膜的前表面和晶体的前、后表面发生折射。视力正常时,远处的光线通过处于松弛状态的晶体自然汇聚于视网膜上。显然,对于许多有视力缺陷的人来说,这样的正常聚焦就不可能了。当观察对象接近眼睛时,尤其在5米以内,眼睛需要通过增加晶体的曲度、收缩瞳孔和双眼会聚而进行相应调整。第一步是眼球调节,由睫状肌完成。

显然,眼内所有成分都应保持均匀、清亮,以使光线通过而不致发生不正常的散射、折射和吸收。结构成分的无序也能引起视力缺陷。杆状和锥状视细胞内含光色素,或称光敏组分(杆细胞内含视紫红质,锥细胞含视紫蓝质、视紫质和视青质)。当光线刺激杆状和锥状细胞时,为使其形成完美的映象,视网膜必须保持表面规整和平滑。

视力缺陷产生的方式很多。最常见的是相当多的人减弱或丧失了晶体的调节能力,以致难以将光线聚焦到视网膜上。在此情况下,最直接的矫正视力的方法便是外戴眼镜。这当然不在生物材料的范畴中。但是,因对美观和特殊情况下调节视力的需要,目前常采用佩戴接触镜来治疗这类视力缺陷,这就是生物材料在眼科中的第一个主要应用。

第二种类型的视力缺陷产生于光通道中透明度的逐步降低,引起模糊和光通量降低。晶体和角膜的病变可引起此类问题。对于前者,人工晶状体被用于替换白内障的浑浊晶体。

第三,外伤也使视力受损。尤其是视网膜的损伤能使其从脉络膜上脱离,这就急剧改变了眼睛对光线的固有感受能力。此时,采用植入体以将视网膜回复并定位于正常位置是非常必要的。

· p. 419 ·

12.2 接 触 镜

12.2.1 概论

接触镜的材质选择、镜面设计和佩戴者的耐受性受诸多因素控制。当谈到材质选择时,主要的要求包括:良好的光学特性、优异的生物相容性、适当的可润湿性、合理的机械强度、高透气性、耐降解(包括紫外光降解)、易于精密加工和抗污渍沉着。

当然,在满足基本原则及其自身某些特殊要求的同时,较之别的植入装置,接触镜材料对生物相容性的要求相对不那么苛刻。角膜固然是一很敏感的组织,但没有血液供应,从而与体内多数组织在免疫特性上有所不同。如果一种材料本身具有细胞毒性,或其浸出液含有细胞毒性成分(包括残留的消毒剂),则不可选用。

角膜始终为泪液膜所覆盖,保持泪液膜的完整和免受扰乱是非常重要的。在某些使用中,接触镜确能导致泪液膜的变化,如引起分泌量或者表面张力等的改变。制镜材料的亲水性、包括平衡含水量和可润湿性,显然是影响接触镜与泪液膜关系的两个重要因素。

接触镜在正常使用中不承受高应力,但确须便于定期的护理操作。如下所述,接触镜可分为硬质和软质两类。一般而言,硬质镜较为耐用,而软质镜偶尔会有撕裂的危险,当然这种撕裂并不算什么太大的问题。在讨论了接触镜材料后,将分别论及透气性、加工性、抗污渍能力和角膜适应性等主要因素。

12.2.2 接触镜材料

接触镜材料通常分类为：水凝胶软镜片、类橡胶软镜片、硬质镜片和透气硬质镜片。

12.2.2.1 水凝胶软镜片

作为常被引为仅有的数种专为医疗领域所开发的材料之一（Wichterle 和 Lim，1960），聚甲基丙烯酸羟乙酯，简称 pHEMA，广泛用于接触镜制作中。此种水凝胶有着聚合物结构，在生理温度、pH 值和离子强度的环境中不溶于水，而是摄取水并溶胀到适应程度。通常，溶胀后的水凝胶的平衡水含量可在 10%～98%间任意变化（Ratner，1981）；聚甲基丙烯酸羟乙酯的制备方法较多，且有程度不等的化学交联，以便于大幅度调节平衡水的含量。其基本结构见下图，通常用一定量的乙二醇双甲基丙烯酸酯进行交联，使其平衡水含量控制在 26%～42%之间。

```
      CH3         CH3              CH3
      |           |                |
CH3—C—CH2—C—(CH2)n—C—H
      |           |                |
      C=O         C=O              C=O
      |           |                |
      O           O                O
      |           |                |
      CH2         CH2              CH2
      |           |                |
      CH2         CH2              CH2
      |           |                |
      OH          OH               OH
```

· p. 420 ·

HEMA 也可与其它亲水性单体共聚，如 N-乙烯基吡咯烷酮、丙烯酰胺和聚乙烯醇（原文如此，译者注）；还可与一些更疏水的单体共聚，如丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯。

上述的某些单体可以自聚而形成均聚物。聚乙烯醇和聚 N-乙烯吡咯烷酮既可各自分别制成均聚物，也可两个单体反应形成共聚物，聚合产物经辐照形成交联（Yang 等，1981）。

12.2.2.2 类橡胶软镜片

硅橡胶，即聚二甲基硅氧烷及其某些共聚物，因具有很好的柔性、非常高的透氧性而在接触镜生产中倍受重视。但是，该类材料具有很强的疏水性，故在使用中会给佩戴者带来明显的不适感。通过表面改性可以提高其润湿性，但有蛋白质等的沉积发生，并且可为泪液成分（如胆固醇）所污着（Refojo，1982）。

其它数种柔性弹性体材料也已应用（Isaacson，1988）。尤其是氟碳聚合物有着较为理想的柔性和透气性的性能组合。全氟代聚醚兼顾了碳氟键的强度、氧渗透性和聚醚链段特有的柔性、亲水性，后者可通过与 N-乙烯基吡咯烷酮共聚增强。为控制其柔性，可进一步与甲基丙烯酸甲酯共聚。

12.2.2.3 硬质镜片

聚甲基丙烯酸甲酯（PMMA）是第一种接触镜用材料。一般而言，其性能不错，如光学透明度高、生物相容性好且易于佩戴操作等。其主要缺点在于极其有限的氧渗透性，不过因其泪液润湿性较好而不成为制约因素。近来的研究工作在于设法在 PMMA 接触镜上加工出许多细孔（直径 15μm）以促进氧气的输运。

12.2.2.4　透气硬质镜片

醋酸丁酸纤维素的氧渗透性较高，也有一定的刚性，故业已用于接触镜的制作；但其容易弯曲和擦伤。丙烯酸衍生物与硅氧烷单体共聚的方式可以更有效地实现所需性质的组合。甲基丙烯酸烷基硅氧烷酯与甲基丙烯酸甲酯共聚后，具有甲基丙烯酸酯的刚性主链和柔性的、高透气性的烷基硅氧基侧链。进而还可采用亲水性的共聚单体以改变硅氧烷的疏水性。甲基丙烯酸氟代硅氧烷酯也可仿此应用。

12.2.3　接触镜的设计与成型加工

有些种类的接触镜只覆盖角膜，而有些则扩展至覆盖到部分巩膜。这就是角膜接触镜与巩膜接触镜之分，前者的直径在 7～12mm 之间，而后者则在 12～15mm 之间。尽管镜片的外形明显地取决于所要求的屈光度和制镜材料，但平均厚度多在 0.10～0.20mm 之间。通常，镜片的几何断面形状是圆、椭圆或抛物线状的。

· p. 421 ·

接触镜可采取单件制作，也可以批量方式规模生产不同尺寸和屈光度的镜片。对于角膜接触镜，可采用机切、磨削和模塑等工艺成型。硬质的 PMMA 材料易于机器加工，可采用精细的宝石工具进行切削和抛光，软质镜片可经旋转模塑或注射模塑成型。

12.2.4　气体渗透性

接触镜佩戴者最常面临的问题是角膜退变、镜片水合和角膜水肿、角膜缺氧、碎片和蛋白质在镜片上沉积。这些变化都与水或氧的传输过程有关。角膜、泪液膜、镜片构成了一个有不同液体传输机制的新体系（Garr-Peters 和 Ho，1987），它包括闭眼瞬间的泪液和氧气的对流，氧气和水通过泪液和镜片扩散。

在讨论镜片这一方面时，氧在镜片中的迁移能力相应于氧的渗透能力与镜片厚度之比，而镜片厚度显然是各不相同的。氧本身的渗透性是其在聚合物中的扩散系数的溶解度之积决定的。渗透性的表示单位因研究者不同而异，但最好采用 ml(O_2)·cm per cm^2·s·mmHg。如果含水率为 39%的 PHEMA 的相对渗透性为 1，则 PMMA 仅为 0.02，其它的水凝胶在 1～3 之间，聚硅氧烷在 100～200 之间。硬质 PMMA 镜片是相对疏水的，含水很少。如前所述，PMMA 镜片的制作尺寸较小，较易滑动，其中心处的泪液膜厚度在 20μm，利于在此液层中的扩散和对流。水凝胶通常尺寸较大，滑动较少，其较高氧渗透性是与高水含量相关的。

但是，软质的硅橡胶和水凝胶镜片的高氧渗透性不是降低角膜损伤的必要因素，事实上，在前者的使用中常发现更严重的问题。角膜溃疡常见于软镜佩戴者，而硬镜佩戴者中则极少发现（Rosner et al，1987），这表明泪液膜的存在有着极大的意义，而小尺寸的硬质镜片更为有利。

12.2.5　玷污

镜片玷污这一术语是用于描述接触镜表面的正常形态因物理或化学因素而发生的变化，以及多种可导致镜片光学性能恶化、或引起佩戴者不适症状的外源性沉积（Bowers 和

Tighe,1987a)。这对于水凝胶镜片尤为重要。

不同的物质可引起玷污而产生不同形态沉积。其一,沉积物是离散分布的,常呈白色污斑。其二,镜片上会生成覆盖层,如蛋白类薄层。其三,存在真菌和细菌沉积的可能性,以及最后,体外物,如化妆品中的微粒。上述现象的发生并无规律可循,常随时间进程的不同而有显著变化,如短至持续佩戴后数天即可观察到,或3~6月内过去并未产生。水凝胶的水合程度看来与此没有什么关联。

• p. 422 •

Bowers 和 Tighe(1987b)指出,离散的白色污斑的形态是十分复杂的。其基层看来是因泪液中的某些成分与水凝胶基质相互作用形成的,继而在其上形成第二级、可能第三级结构。污斑的形态与镜片材质无关,可能与脂质沉积有关。计达80%的水凝胶镜片均有证据显示有此类污斑(Tripathi 等,1980)。

多数镜片使用中会覆盖一蛋白类薄层,从而导致表面逐步模糊,粗糙和可见分辨能力下降。Karageozian(1976)发现层中多由变性的溶菌酶(其在泪液膜中含约18%)组成。别的研究者建议,主要的蛋白——白蛋白也在相当程度上参与其间。个体的生化差异会导致不同镜片对附着层的敏感性差异,例如,高胆固醇和低肌酸水平均可诱发更广泛的沉积附着。

有些接触镜会逐渐覆盖上一细层的钙质沉积,起初形成碳酸钙,逐渐转化成不溶的磷酸钙。微生物的侵入和玷污是严重问题。如果泪液膜被侵染,则感染的风险加大,这与佩戴者的健康状况密切相关。真菌的感染是非常常见的,当然这并不一定就导致角膜感染的角膜炎。微生物的感染可有多种途径,包括佩戴者日常对镜片的护理操作。十分可能的是微生物利用镜片上的蛋白层作为营养源。

12.2.6 角膜损伤

因佩戴接触镜而对眼造成损伤可由多种因素引起(Ruben,1982,1991)。佩戴镜片所引起的压力可导致上皮表面的鳞状细胞膜层的破裂而伤害角膜。因气体的渗透性或在泪液膜中的扩散能力不足所致的缺氧,可导致细胞离析和水性囊肿,或者因脱水引起上皮细胞在结构和功能上的不可逆变化,形成角膜斑翳。外力也能引起位于上皮细胞层下的(前弹力)透明层的损伤;同时在角膜基质内,积液、继生缺氧和炎症将导致囊肿、胶原破裂、炎性细胞侵入和组织整体损坏。感染或镜片的运动也有可能对眼睑造成损害。

必须指出,外源性成分,尤其是残留的消毒剂或清洁剂等,可能对角膜组织有不良作用。

12.2.7 镜片清洗

接触镜片需要定期的清洗和消毒。已有数种清洁剂适用于硬质和软质镜片,诸如脂肪酶和蛋白酶这样的酶制剂可除去镜片上的蛋白层。消毒可经加热实现,这尤其适合于亲水性的软镜片和低水含量的水凝胶镜片。当使用80℃(最少20min)时,这对高水含量镜片不宜,因在此条件下会引起老化。化学消毒剂使用广泛,包括双氯苯双胍己烷、次氯酸盐、季铵盐、氯化苄烷铵和过氧化氢。重要的是,化学药剂应能在镜片处理后完全洗除。

• p. 423 •

12.3 人工晶状体

12.3.1 白内障与白内障摘除

白内障是指晶状体逐渐雾化，继而浑浊，通常双眼同时发病，人群发生率可高达1%。从眼睛中取出雾化的晶状体是一个相当简单的过程。无晶状体的患者可通过佩戴眼镜恢复视力。但是，镜片达到要求的屈光度时则出现物体放大和成像扭曲，故视力不能完全回复。接触镜较之眼镜能更好地解决此问题，因其处于一个与角膜更合理的位置，物体的成像放大因此由25%降至5%～10%，不过仍未令人完全满意。尤其是对于70岁以上的白内障高发患者群，他们不易接受使用接触镜。基于上述原因，人工晶状体的使用非常普及，大约有97%的患者在白内障摘除术的同时进行人工晶状体植入(Jaffe等，1990)。手术的成功率是很高的，尽管临床实践的时间还不到20年，人工晶状体正被用于年龄越来越小的患者。

晶状体的摘除有多种方式。角膜切开是比较常见的，但也可在巩膜或边缘上进行。角膜和边缘切开的术后效果较好。人工晶状体安放在前房或后房皆可，以后房安放更趋普遍。

12.3.2 人工晶状体结构

人工晶状体结构包括两个部件：中心是一透光的膜，为其光学部件；周边连接区域，称为接触部件构造。光学部件明显要求由透光材料制成，一般用聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)。通常晶状体的直径约6mm。接触部件的功能是使其稳定。多数晶状体采用J型环。不同厂家对接触环的设计有所不同，有时也会使用不同的材料，但一般都倾向于使用聚丙烯。

因此，标准的人工晶体包括一个PMMA光学部件和聚丙烯接触部件。

12.3.3 材质更新和表面处理

寻找新材料是很合乎情理的。由于对光学性能的要求很高，故限制较大，寻找PMMA替换材料的工作类似于在接触镜发展中的情形，多数集中于硅橡胶和水凝胶上。Blumenthal(1986)在开发水凝胶人工晶状体上作出了指导性的贡献，他设计了尺寸非常接近于天然晶状体的高水含量的人工晶状体。选用直径9mm、水含量66%的晶状体植入，他报道的有效期为五年。值得说明的是，由于这类晶状体有更好的柔性和亲水性，可尽量减小与眼内组织间的机械磨擦，且其亲水性也可能降低蛋白质在晶状体表面的吸附和变性。有关硅橡胶人工晶状体的报告甚少[1]，其疏水性仍如接触镜中一样是一大难题。

·p.424·

更有意义的工作是对人工晶状体作表面改性(Bjorklund，1990)。下节中的评述表明，有明显的证据显示PMMA晶状体刺激眼内组织，并引发某种程度的炎症反应。如Lars-

---

1)硅橡胶人工晶状体自80年代即在国内广为推广，并且目前因推广小切口晶状体摘出-植入手术的需要而在国内外再度流行。——译者注

son 等(1989)所述,释放的甲基丙烯酸甲酯单体可能是刺激源,同时补体激活和机械刺激也参与其间。有人设想,对 PMMA 表面改性会减轻这些效应。

居主导地位的方法是肝素固定化。PMMA 先用过硫酸铵氧化,再将聚乙烯亚胺静电吸附其上,之后将经亚硝酸部分降解的肝素经端醛基共价键联于氨化表面,最后用氰基硼氢化物还原以形成稳定的共价键。用以改性的肝素分子量在 6000~8000 道尔顿之间,层厚约 100 Å。Larsson 等(1989)报道了肝素涂层的 PMMA 晶状体的动物对照实验,其透光部件的细胞增生有显著差异,肝素涂层的效果很好。此种表面改性在临床中有所应用,术后炎症和细胞、色素沉积大为减少。Versura 等(1990)也已证实,肝素化表面的细胞活性大为降低。

12.3.4 人工晶状体的组织反应

如上所述,人工晶状体明显有可能引起损害;事实上,几十年来由于其诱发的刺激而限制了其应用。在此方面,角膜内皮是与之相关的最重要的组织,因其负责维持角膜的透明,并最可能与人工晶状体接触(Olson 和 Kaufman,1982)。角膜内皮由单层细胞构成,修复非常困难。任何疾病或手术操作损伤内皮后,将增加患泡状角膜病的风险,表现为某种炎症并伴以水肿和透明度下降。

此种情况对前房晶状体尤为重要。Bourne 和 Kaufman(1976)指出,常规的囊内白内障摘除术后只有 10%的内皮细胞损失,而并不复杂的人工晶状体植入术后损失为 50%,内皮细胞损失与手术时接触内皮的次数相关。业已查明,PMMA 与内皮间很小的接触也能引起某些损伤。显然,任何疏水性的表面与非角质化的、无分泌粘液细胞表面间的接触均能导致这些损害。

解决此问题有多种方法。选用亲水性材料或对 PMMA 表面作亲水性改性已在前面叙述。由于 PMMA 在其它方面的优良性能,尚无替换材料可超过。其次,改变晶状体设计以调整与角膜的接触。第三,可用润滑和别的添加剂减少晶状体在植人过程中与组织的接触。透明质酸钠、硫酸软骨素和甲基纤维素皆可应用。

• p.425 •

在设计上的一个有效改进是采用单片全 PMMA 材质。此类晶状体在单一的 PMMA 片材上制作,其透光部件和接触部件均为同一种材料。较之原有带环的晶状体,它可以很薄。由于没有光学-接触部件间的连接,消除了炎性细胞粘附的潜在部位,提供了更大的结构连续性并避免了锋利的边缘。有人认为,用在常规的袢环制作中的聚丙烯会发生一定程度的降解和激活补体,从而加大炎症的可能性,但此远未明确。

12.3.5 人工晶状体的现状

Jaffe 等(1990)评述了人工晶状体在白内障手术治疗中的临床应用情况,在十年前他们认为,人工晶状体的使用应限制在成年人的单眼治疗和那些佩戴接触镜很可能失败的患者,现在其认识有显著变化了。

人工晶状体的设计已有改进,植入技术保证晶体安放在眼内所发生刺激的几率大为下降。囊外白内障摘除术已广为普及,减少了手术并发症的发病率。后房晶状体被视为有效率接近 100%,适用于除儿童以外的各年龄组。也不限于单眼治疗,当然许多眼科医生

倾向于在观察到单眼植入人工晶状体的确切疗效后再进行另一只眼的手术。

在不太复杂的病例中，晶状体植入后视力的恢复效果确实远胜于白内障摘除术后佩戴眼镜者。物像放大几乎完全消除，患者的行动能力大为提高。也有一些并发症，而且在需要时取除晶状体是十分困难的。但无论如何，全世界有数十万患者接受了人工晶状体且无并发症出现，这应能代表了所有植入技术中最为成功的范例之一。

12.4 眼科中的其它应用

眼科中另外使用生物材料的领域有限。治疗视网膜脱离和其它视网膜疾病可能是最有代表性的。视网膜疾病将导致失明，而不像角膜和晶状体疾病那样发生的渐进性浑浊，事实上，糖尿病型视网膜病变是65岁以下人群失明最常见的病因。视网膜脱离年发病率为万分之一，系由创伤或某些病理因素所致。脱落的视网膜失去与营养源的联系，如不治疗将失明。即使延误手术或者有轻微的并发症，就可能导致中心视力的严重损失。

· p. 426 ·

手术治疗的一个重要部分就涉及使用植入物，通常被视为玻璃体视网膜手术中的外垫压物。这些非常简单的装置由软质硅橡胶海棉或实心硅橡胶弹性体制成，外形和尺寸各异。当被缝合固定于巩膜外表面时，在眼球中形成凹陷，使视网膜重新与脉络膜粘着，消除了玻璃体的牵引力。虽然比较有效，这种相对简易的手术存在并发症，尤其是引起玻璃体-视网膜间皱褶和眼球几何形态的扭曲而造成成像紊乱。视网膜皱褶也能导致视网膜破裂，并伴以视网膜下积液和炎症。

尽管使用硅油治疗视网膜脱离是一有争议的方法，但也是可行的。其基本原理早在1962年就已明确，即使用硅油，尤其是透明的聚二甲基硅氧烷液体，注射到后房，将脱离的视网膜推回原位。此方法已由McCuen等(1985)作出批判性的评价。他们发现，接受玻璃体摘除并注射硅油的患者的术后并发症较多，包括眼内压升高、因硅油阻隔导致的角膜营养不良而引起的角膜损伤和白内障的继生。尽管硅油的使用是有争议的，但在多数并发症中没有证据直接说明其毒性作用，主要是硅油的物理性质才是更关键的因素。在此领域中使用硅油治疗，报道成功和失败的皆为数不少(Kirchof等，1986；Chan和Okun，1986；Crawford，1986)，到目前仍属疗效未定。

12.5 总 结

眼球显然是一个极其重要的器官，易受外力和疾病的伤害。它是非常复杂和敏感的。矫正视力和修复创伤是尤为重要的，了解生物材料在此治疗过程中的作用也是非常有意义的。然而不太合情理的是，目前使用的材料既不复杂，也非高技术，所取得的显著成功是通过相对简单的接触镜和人工晶状体实现的。眼球明显地宽容了这些外来之物。但是，正如视网膜脱离治疗所揭示的困难一样，敏感性依然存在，研究工作应继续寻找可替换的、更好的材料以用于眼科领域。

12.6 参考文献

Bjorklund, H. (1990), *Surface Modification of Intraocular Lenses*, in: *Biomaterials in Ophthalmology*, Caramazza, R., Versura, P. (Eds.). Bologne: Studio E. R. Congressi, pp. 213–218.

Blumenthal, M. (1986), *The Use of High Water Content Hydrogels as Intraocular Lenses*, in: *Soft Implant Lenses in Cataract Surgery*, Mazzocco, T. R., Rajacich, G. M., Epstein, E. (Ed.). New York: Slack, pp. 107–117.

Bourne, W. M., Kaufman, H. E. (1976), *Am. J. Ophthalmol. 81*, 482–487

Bowers, R. W. T., Tighe, B. (1987a), *Biomaterials 8*, 83–88.

Bowers, R. W. T., Tighe, B. (1987b), *Biomaterials 8*, 89–93.

Chan, C., Okun, E. (1986), *Ophthalmology 93*, 651–660.

Crawford, J. B. (1986), *Am. J. Ophthalmol. 101*, 680–683.

Garr-Peters, P., Ho, C. S. (1987), *CRC Crit. Rev. Biomed. Eng. 14*, 288–372.

Isaacson, W. B. (1988), *Optician 5*, 31–36.

Jaffe, N. S., Jaffe, M. S., Jaffe, G. F. (1990), *Cataract Surgery and Its Complications*. St. Louis: Mosby.

Karageozian, H. L. (1970), *Cataracts 20*, 5–10.

Kirchof, B., Tavakolian, U., Parlman, H., Heiman, K. (1986), *Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 224*, 34–37.

Larsson, R., Selen, G., Bjorklund, H., Fagerholm, P. (1989), *Biomaterials 10*, 511–516.

McCuen, B. W., de Juan, E., Landers, M. B., Machemer, R. (1985), *Retina 5*, 189–205.

Olson, R. J., Kaufman, H. E. (1982), *Ocular Tolerance of Intraocular Lenses in Aphakia*, in: *Biocompatibility in Clinical Practice*, Vol. II, Williams, D. F. (Ed.). Boca Raton: CRC Press, pp. 47–62.

Ratner, B. D. (1982), *Biomedical Applications of Hydrogels*, in: *Biocompatibility of Clinical Implant Materials*, Vol. II, Williams, D. F. (Ed.). Boca Raton: CRC Press, pp. 146–175.

Refojo, M. (1982), *Polymers in Ophthalmology*, in: *Biocompatibility in Clinical Practice*, Vol. II, Williams, D. F. (Ed.). Boca Raton: CRC Press, pp. 3–18.

Rosner, M., Triester, G., Blumenthal, M. (1987), *Ophthalmol. 15*, 868–875.

Ruben, M. (1982), *Interactions Between the Eye and Contact Lense*, in: *Biocompatibility in Clinical Practice*, Vol. II, Williams, D. F. (Ed.). Boca Raton: CRC Press, pp. 19–29.

Ruben, M. (1990), *Colour Atlas of Contact Lenses and Prosthetics*. London: Wolfe Medical.

Tripathi, R. L., Tripathi, B. T., Ruben, M. (1980), *Ophthalmology 87*, 365.

Wichterle, O., Lim, D. (1960), *Nature 185*, 117–119.

Versura, P., Maetorello, M. G., Ocklind, A., Galazzetti, A., Caramazza, R. (1990), *Heparin Surface Modified PMMA IOLs and Cell Adhesion*, in: *Biomaterials in Ophthalmology*, Carammazza. R., Vessura, P. (Eds.). Bologna: Studio ER Congressi.

Yang, W. H., Smolc, V. F., Peppas, N. (1981), *J. Membrane Science 9*, 53–57.

13　固定和可摘的牙科修复用材料

Derek W. Jones
Division of Biomaterials Science, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

(承　强　翁　杰　译　吕　环　校)

目　录

13.1　牙科修复材料的基本性能要求 ········ 361
13.2　陶瓷与玻璃材料 ········ 361
　13.2.1　牙科烤瓷的化学组成与种类 ········ 361
　13.2.2　结晶 ········ 363
　13.2.3　可铸造玻璃体系 ········ 364
　13.2.4　机械性能 ········ 365
　13.2.5　静态疲劳 ········ 366
　13.2.6　热性能 ········ 367
　13.2.7　与金属的结合 ········ 367
13.3　金属 ········ 368
　13.3.1　合金体系 ········ 369
　13.3.2　机械性能 ········ 371
　13.3.3　化学性能 ········ 372
　13.3.4　合金精密铸造 ········ 373
13.4　聚合物材料 ········ 374
　13.4.1　机械性能 ········ 374
　13.4.2　弹性模量 ········ 375
　13.4.3　断裂韧性 ········ 375
　13.4.4　分子量 ········ 376
　13.4.5　玻璃化转变温度 ········ 377
　13.4.6　软质聚合物 ········ 377
13.5　参考文献 ········ 379

符号与缩语表

DP	聚合度
K_I	应力强度因子
K_{IC}	断裂韧性

M_n　数均分子量

M_v　粘均分子量

M_w　重均分子量

M_p　分子量峰值

P　统计概率

Q　活化能

r　相关系数

R　普适气体常数

T　绝对温度

T_b　次级玻璃化转变温度

T_g　玻璃化(转变)温度

T_M　绝对熔点

VHN　维氏硬度

α　热膨胀系数

ADA　美国牙科协会

BISGMA　双甲基丙烯酸双酚 A 缩水甘油酯

DTA　差热分析

EGDMA　乙二醇双甲基丙烯酸酯

13.1 牙科修复材料的基本性能要求

·p.431·

用于替换人体天然组织的牙科材料对其化学、物理和生物学特性的要求是非常高的。显然，材料必须与人体生物组织有良好的相容性，不会诱发任何毒副反应。材料在使用中应能有效地承载行使功能时产生的应力、应变，并能抵抗口腔中的腐蚀性环境。除此之外，在大多数应用中，材料还应能模拟天然组织的外观，包括颜色和半透明性。而且，材料的性能要求中还需包括比较易于采用常规工艺成型加工。第一种成功使用的牙科修复材料是黄金，之后出现了牙科烤瓷。第一种成功用于牙托的聚合物是硫化橡胶。在将金属、陶瓷和聚合物经过改进后用于牙齿修复的过程中，这些材料自身也获得了显著的发展。由于篇幅所限，本文难以尽述牙科生物材料的诸多应用，读者可从 Phillips(1982)、McLean(1983)、Gebelein 和 Koblitz(1981)、O'Brien(1985,1989)，Preston(1988)等人的著述中获取有关金属、陶瓷和聚合物应用的全面介绍。

13.2 陶瓷与玻璃材料

多年以来，陶瓷即广泛用于制作口腔中冠和固定桥或固定义齿金属框架的贴面。而现在，陶瓷或烤瓷材料作为前牙与釉质粘结在一起的薄层贴面和后牙取代釉质的嵌体的应用正日趋增加。在行使功能时，这些修复体可能要承受较高的应力和摩擦力。陶瓷较之其它材料的优越之处在于它们通常更硬，耐磨损性更好，并可模仿天然牙齿的色泽和质感。这类陶瓷和玻璃类材料属于非常惰性的物质，因为它们是由形成了三维共价键或离子键的金属氧化物构成的，因此也属于生物相容性非常好的材料(Jones,1982)。

牙科烤瓷主要是一种硼硅酸盐，或者伴以长石质玻璃(通常内含分散的结晶成分)。化学组成固然对决定牙科烤瓷的物理性能有着毋庸置疑的作用，但其它因素对整体的机械性能也有很大影响。玻璃由无机盐的熔体在不结晶的条件下冷却固化而得。玻璃可以是透明的、半透明的或者不透明的，有色或无色。由于玻璃不是结晶体，没有确定的熔点，其软化发生在一定的温度范围内。玻璃的定义是基于一种连续的无序网络，没有长程有序或三维周期构造。牙科中所用的类玻璃质材料，其结构可在原子排列的近程有序和远程有序间变化。玻璃构造中离子的特定替换，可显著影响材料的物理特性和强度。

13.2.1 牙科烤瓷的化学组成与种类

·p.432·

成型加工的操作需要和牙科修复体在美观上的严格要求，极大地制约了牙科烤瓷的开发和组成变化。牙科修复对外观的要求是体积小、形状简单，意味着未焙烧的瓷料的塑性相对而言并不重要。这样便导致使用长石质玻璃，以确保烧结后修复材料具有较高的半透明性。现在使用的牙科材料实际就是硼硅酸盐类长石质玻璃。陶瓷不会依其投料的配比而形成有严格化学计量比的组成，主要是其在烧结和熔融时受到多种因素的影响。在这些过程中会发生逐渐的变化，最终的组成取决于烧结时间和温度。目前牙科中所用的陶瓷

材料有五大类型：

1）氧化铝烤瓷材料，用于全瓷冠；

2）直接与酸蚀后的牙釉质粘结的全瓷贴面用烤瓷材料；

3）熔附于金属基底的高膨胀系数烤瓷冠桥材料（金属烤瓷材料）；

4）可铸造玻璃陶瓷材料，用于制作冠和烤瓷贴面；

5）成品陶瓷牙材料。

从牙科烤瓷材料的早期到现在，对其发展历史中各主要阶段已有评述（Jones，1985）。低熔点类、氧化铝类和用于金属贴面等三类烤瓷材料的化学组成列于表 13-1 和表 13-2。

表 13-1　三种烤瓷材料的化学组成（%）

	低熔烤瓷	中熔氧化铝质烤瓷	
SiO_2	68.60	64.70	62.70
Al_2O_3	8.40	13.90	17.10
CaO	1.84	1.78	1.72
K_2O	7.82	7.53	6.94
Na_2O	4.66	4.75	4.24
TiO_2	0.09	0.05	0.02
B_2O_3	7.87	7.28	6.92
Fe_2O_3	0.07	0.07	0.07
Li_2O_3	0.01	0.01	0.01
烧结损失	0.35	0.26	0.38
合计	99.75	100.32	100.25

表 13-2　熔附于金属基底的牙科烤瓷材料的典型组成（%）

SiO_2	57～62
Al_2O_3	12～16
CaO	0.5～2.0
K_2O	10～12
Na_2O	5～9
B_2O_3	0～7.0

·p.433·

无论从物理或是化学的角度，均可认为硅酸盐能形成最坚硬的玻璃。考虑牙科烤瓷成分变化影响的一个方法是把它们设想为一个硅酸盐四面体构成的三维网络，其中所含的其它氧化物，或视为网络的改性离子，或为网络形成物替换物。当这样的玻璃混合体形成时，并非全部的氧原子都参与电子共享。金属有可能形成正离子以稳定氧原子上的未共享电子。在这种金属硅氧混合氧化物的玻璃体系中，硅氧之比大于 1∶2。当硅氧比达到1∶4时，所有的硅氧四面体单元将互不相接。改性离子充填于相对空旷的网络间隙中，通过向氧原子提供电子而扰乱硅氧键，它们并不要求再同时与另外的四面体作用。硅酸盐玻璃的结构类似于晶体石英，只不过前者的键角是可变的，而形成无定形结构。因此，牙科烤瓷玻璃的结构是无序和有隙的，改性离子可认为存在于结构的空穴中。

牙科烤瓷含有 55%～73%的硅酸盐，在 850～1380℃间烧结成型。SiO_2 对其它组分的比例可低至 1.22∶1，或高至 2.7∶1。大多数现在所用的牙科烤瓷则在 1.3∶1 到 2.1∶1 之间。配方中碱性氧化物，例如 Na_2O、K_2O 和 CaO 等的使用，使这些"离子"占据了玻璃结构中改性剂的位置。在牙科烤瓷配方中，改性离子的流动能力（即破坏硅酸盐网络的能力）依下列顺序递减：Li_2O，Na_2O，K_2O，BaO，CaO，MgO，ZnO。结构中改性氧化物的存在将扰乱 Si-O 键，并因 SiO^{4-} 四面体间的交联度下降而导致刚性降低（参见第 9 卷第 4，6 章）。

碱金属硅酸盐玻璃的结构，已由 McMillan（1979）给出，即改性离子将占据间隙位，故每一对非桥联氧原子将对应两个碱金属离子或一个碱土金属离子。在硅酸盐晶格中，四面体基团 AlO_4 可以替换 SiO_4 四面体。但是，因铝离子的电荷为+3 而硅为+4，便需另加一个单位的正电荷以保证电中性。这类结构中存在大的一价或二价的阳离子，比例是每一个

AlO_4 四面体对应一个碱金属离子或"半个"碱土金属离子。Kreidl(1983)也曾报道，网络中引入铝离子后，碱金属硅酸盐玻璃中非桥联的氧原子浓度下降。非桥联结构和 Al^{3+} 所致的非桥联减少如图 13-1 所示。这样，钠离子在某一位置上的定域性降低，而活动性增加了。这种机制类似于牙科烤瓷材料（硅酸铝钾玻璃）中的结构排列。

• p. 434 •

图 13-1 （左）因 Na^+ 存在所致的非桥联氧的示意图；（右）引入 Al^{3+} 所致的非桥联氧原子数降低

13.2.2 结晶

选择熔附金属玻璃或陶瓷材料时，大概最主要的注意力集中在熔附材料的热膨胀系数上。13.3.1 节论述了第一种商品化开发成功的金属烤瓷材料，它是基于特殊的金合金/烤瓷复合体系，组分间的热膨胀系数匹配良好(Weistein 等，1962)。玻璃和金属的膨胀系数从混合体系的粘着点至室温范围内都能较好地匹配。多数用于烧结至金属上的牙科烤瓷皆利用了高膨胀性的白榴石晶相。幸运的是，白榴石晶体对于半透明性几乎没有影响(Binns，1983)，因为其折射率与长石质玻璃很接近。Hermansson 和 Carlsson(1977)利用高温 X 射线衍射和差热分析研究了 K_2O-CaO-Al_2O_3-SiO_2 体系玻璃的结晶行为。白榴石晶体的形态在升温至 625℃（此为其四方晶型与立方晶型的转变温度）左右的过程中连续变化，到达此转变温度时则出现突变。室温下在两个玻璃样品中发现了白榴石立方晶型。四方晶型的白榴石相的热膨胀系数为 $(20\sim25)\times10^{-6}$ ℃$^{-1}$，而室温下稳定的立方晶型则为 $(11.7\sim12.8)\times10^{-6}$ ℃$^{-1}$(Hermansson 和 Carlsson，1977)。如果在成型过程中须反复焙烧，有些烤瓷的热膨胀系数将发生变化(Fairhurst 等，1980；Dorsch，1979，1981，1982)。此类变化缘于白榴石发生相变之故(Mackert 等，1986)。含白榴石相的玻璃基质具有非线性的热膨胀性，此点可用白榴石相含量由高向低转变时伴随有 1.2%的体积突变来解释(Mackert 等，1986)。这种非线性膨胀由 450℃时的 25×10^{-6} ℃$^{-1}$变为 580℃时低于 15×10^{-6} ℃$^{-1}$。Mackert 等人的研究解释了先前其它研究者报道的热膨胀系数的部分差别。正在发展中的新的湿化学方法，例如使用溶胶-凝胶、喷雾干燥等制备玻璃和结晶陶瓷，为金属烤瓷材料工艺技术的改进提供了绝好的机会(Brinker 等，1984)。

13.2.3 可铸造玻璃体系

• p. 435 •

Corning Glass Works 公司将一类可铸造的玻璃陶瓷材料(四硅酸云母)开发成为牙冠及贴面材料(Adair,1984;Adair 和 Grossman,1984;Malament,1988)。此种材料所选用的制作工艺是牙科中常用的失蜡浇铸技术。在 Corning Glass Works 公司,供一般民用的玻璃陶瓷早在50年代就开发了。这些可铸造的玻璃陶瓷材料允许用熔体形成特定形状的制品,然后利用成核和晶体生长使之转变为陶瓷。Jones(1988c)等评价了牙科四硅酸云母玻璃-陶瓷材料在不同的陶瓷化热处理中动态杨氏模量、硬度、断裂韧性和不透明性的变化。实验数据表明,存在一个非常快的成核和结构改变过程,其中晶体的生长也较快。看来,成核过程很可能在熔融和浇铸阶段就在玻璃熔体中开始了。加热到700℃以上,沉淀和结构变化非常迅速。相对自发的晶体生长特性已有事实为证,即在1075℃下仅保温60min,就达到了动态杨氏模量的最大值。氟原子能有效地扰乱硅酸网络,其结果便是氟化物很容易从玻璃中结晶析出,因此四硅酸云母成核速率极快(McMillan,1979)。氟离子的尺寸非常接近于氧原子,易在网络中置换氧原子。但是,为保证电荷平衡,需要两个单价的氟离子来取代一个二价的氧离子。在退火温度范围内再加热清亮的四硅酸云母,则原子重排易于发生,从而允许氟化物晶核形成。在此温度下的晶核生长速率较低,允许大量的微晶沉淀。可以认为,结晶由氟化物晶体的沉淀实现,氟化物晶体沉淀出的同时即成为云母晶体生长的成核点(McMillan,1979)。

对牙科用云母玻璃材料的化学分析显示,其含有3.9%的氟化物(Hall 等,1988)。基于 McMillan(1979)的研究,在玻璃冷却过程中,氟化物(含量大于2%~4%)从熔体中析出,导致形成很细的结晶状沉淀,玻璃变为不透明。进而提出了能够通过调整氟化物含量而使玻璃在冷却过程中保持透明,但当其被再加热到温度稍高于退火温度时,氟化物晶体的沉淀就又产生了。Jones 等(1988c)指出,在加热处理过程中出现一持续变化,即由枝晶片状结构向亚显微等轴结构转变,这种转变在750℃以上即可发生,在1075℃以上则自发出现。试样在700℃加热时,加热时间增加,则可观察到杨氏模量出现持续的非线性增加。在1075℃时(注意:生产过程中的12h陶瓷化处理中有6h是在1075℃),加热时间的作用不明显,这是由于此温度下亚显微等轴结构的形成速率非常快的缘故。此种特性的进一步证据是,在750℃时加热,材料的不透明性随时间而发生非线性增加。在1075℃时,不透明性的快速变化与加热时间无关。不透明性测量清楚地表明,此变化在700℃时是比较慢的,而在750℃时则有加速反应的趋势出现。

• p. 436 •

图13-2比较了云母玻璃陶瓷体系和若干常用的长石质牙科陶瓷的断裂韧性。数据表明,可铸造的玻璃陶瓷在断裂韧性上并无优势。图13-3比较了它们的硬度。在陶瓷化后,玻璃的硬度明显降低。晶体的快速生长及其对断裂韧性的影响在如下实验中得以强调:试样在45min内从500℃加热到1075℃,然后冷却,此时较之未陶瓷化的浇铸玻璃,断裂韧性没有任何实质性的变化。但是,从500℃加热到1075℃并在1075℃保温60min,断裂韧性明显增加,尽管经过这种60min的热处理瓷化玻璃的杨氏弹性模量相对增加了17%,但加热处理240min后,断裂韧性的增加才达到最大值,也只增加了9.4%。而生产厂家推

荐的热处理循环中断裂韧性增加 7.9%。在瓷化处理中机械性能的最大变化是在维氏硬度上(图 13-3)。在生产厂家使用的 12h 瓷化处理循环中,硬度较之先前的浇铸玻璃下降了 27.5%。

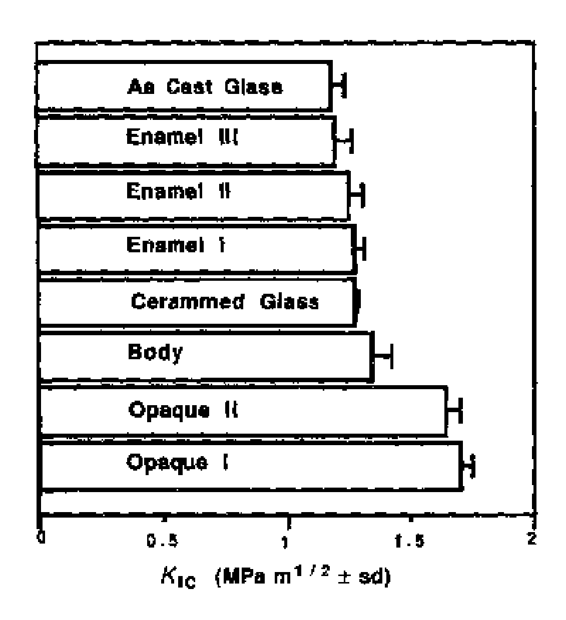


图 13-2 牙科陶瓷材料断裂韧性比较

As Cast Glass
Enamel III
Enamel II
Enamel I
Cerammed Glass
Body
Opaque II
Opaque I
0 2 4 6 8
VHN (GPa ± sd)

图 13-3 牙科陶瓷材料维氏硬度比较

13.2.4 机械性能

· p. 437 ·

牙科陶瓷的主要性能要求之一便是能制作一种半透明的、美观的修复体。这便成为一大限制,排除了更为强韧的结晶型陶瓷的应用。陶瓷和玻璃的压缩和剪切特性较好,但拉伸行为甚差,在一很低的临界应变点,约 0.1%~0.2%,即发生断裂。关于牙科陶瓷材料的强度及其增强机制,已有详尽的综述发表(Jones,1983)。牙科陶瓷强度受限于内部缺陷,这多源于制作工艺。常用牙科陶瓷的一主要特点便是由于不完全熔融而引起的表面疵点。玻璃态烤瓷中的球状孔隙(体积含量可高至 5%)对强度的影响不大。但如果在与金属结合的界面处存在孔隙就影响很大(Jones 和 Wilson,1975)。制作全瓷冠多倾向使用由 McLean 和 Hughes(1965)开发的氧化铝质烤瓷材料。此种烤瓷因含有高比例的氧化铝晶核分散于玻璃基质中而使弹性模量、强度和韧性增加,分散相也起着阻止裂纹扩展的作用(Jones 等,1972a)。牙科铝芯烤瓷的抗冲击强度比低熔点的传统烤瓷高 88%(Jones 等,1972b)。

一系列牙科陶瓷材料的断裂韧性和动态杨氏模量已作比较(Jones 等,1983a)。图13-2 给出了断裂韧性的相对值。图 13-4 中 K_{IC}对杨氏模量的回归分析表明,总体上是高模量陶瓷材料有高的断裂韧性。图 13-5 给出了牙科烤瓷材料的断裂韧性与其它牙科材料的典型值的对照。断裂韧性上的巨大差别明显地存在于陶瓷和金属间。可以看到,除金属外的其它牙科修复材料的断裂韧性都相当低。13.4.3 节将讨论高分子材料的断裂韧性。

· p. 438 ·

对金属-烤瓷修复体的研究绝大部分集中于对其结合强度的评价。已经发展了多种测试方法用以测量烤瓷熔附于金属上时的粘合特性与强度。虽然如此,缺乏适宜的、可在日

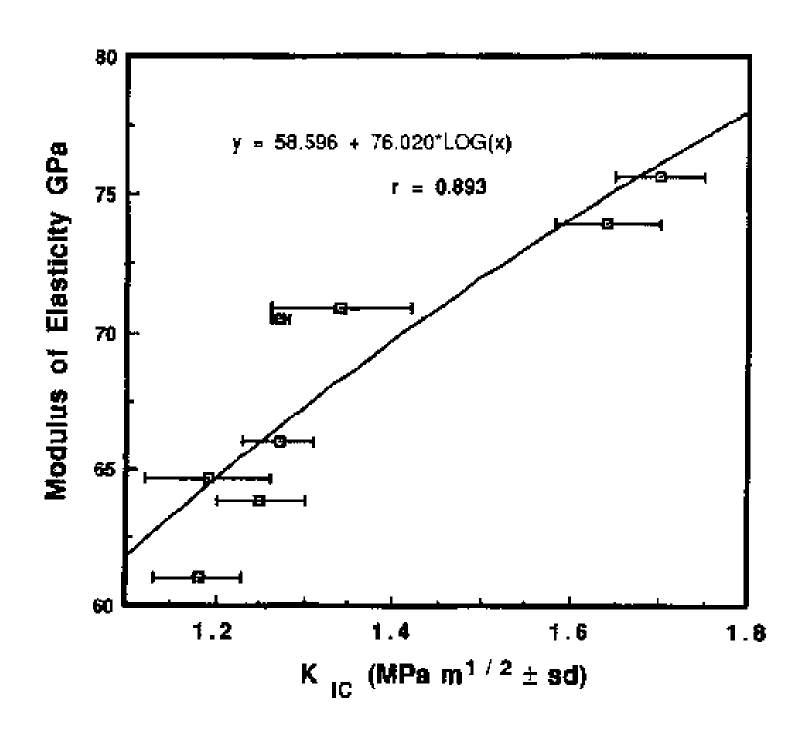


图 13-4 牙科陶瓷材料断裂韧性对动态杨氏弹性模量的回归分析($r=0.893$)

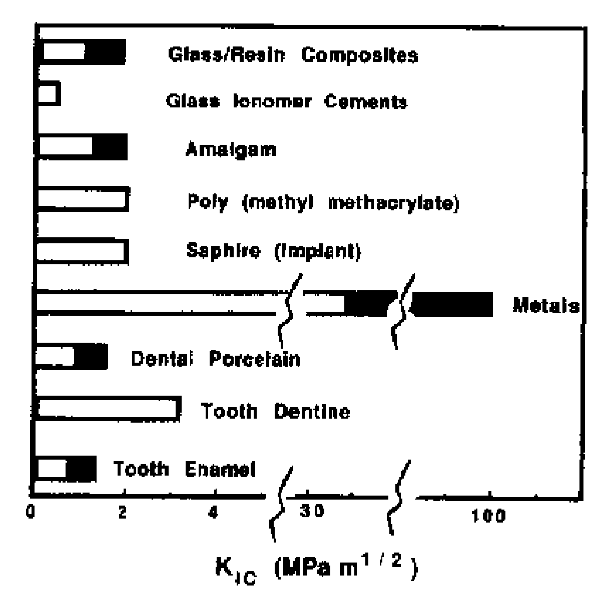


图 13-5 几种牙科生物材料断裂韧性比较。图中暗条部分表示其典型数值范围

常工作中使用的烤瓷-金属结合强度测定手段仍是一大难题。种类各异、为数众多的测试方法已用于评价烧结于不同的合金基底上的烤瓷的机械粘合强度。由于在实验方法和样品制备上的差别甚大，故难于有效比较不同实验室所测数据。Anusavice 等(1980)通过一项严格的分析研究，发现在许多实验设计中，界面处存在着很大的拉伸应力，于是出现拉伸断裂超过剪切断裂而居于主要地位。

13.2.5 静态疲劳

牙科陶瓷不得不在潮湿环境中使用，而这容易引发静态疲劳。玻璃、陶瓷的静态疲劳强度或滞后失效，是由应力增强的化学反应所致，该反应通过水蒸气作用于烤瓷表面的细小裂纹或缺陷所促进(Jones，1982，1983)。这种现象类似于金属中的应力腐蚀开裂，即指由于拉伸应力和某种腐蚀介质的共同作用导致裂纹产生和扩展。牙科烤瓷材料中 Na_2O、K_2O 和 B_2O_3 的含量增加会降低材料的化学稳定性和抗静态疲劳性。
• p. 439 •

已发现低熔烤瓷材料对于静态疲劳比较敏感(Jones 和 Sutow，1987)。在干、湿条件下对中熔、低熔的烤瓷盘状试样进行了强度试验。在湿态对干态、中熔和低熔烤瓷的比较中，

低熔的釉瓷、体瓷和不透明瓷的强度均值分别下降 26%、33%和 20%($P<0.01$)。而湿态下中熔的材料中仅体瓷的强度均值降低 15%。可以观察到，较之中熔材料，低熔材料中裂纹尖端的化学活性更高。牙科烤瓷复杂的腐蚀活性与它和水的相互作用有关，水可以导致初始分解，释放出腐蚀性的碱性副产物，而这比初始的水更有破坏性。低熔烤瓷中裂纹尖端处的碱性成分释放较高 pH 值的可能性较大或可解释上述实验中湿态对干态下相对静态疲劳的差异。

13.2.6 热性能

Bertolotti(1980)指出，烤瓷与合金间的理想热膨胀特性匹配不可能仅依赖其热膨胀系数，这是因为金属烤瓷修复体的几何形状排除了实现理想的应力适配的可能。在烧结过程中由于高温下热膨胀特性不一致或因存在热梯度而产生的应力固然值得重视，但是，在口腔温度下最终的残余应力才是重要的。来源于烧结过程和陶瓷-金属间热膨胀系数失配的应力衍变，始终是烤瓷熔附于金属过程中的一大问题。Dorsch(1981)用弯梁实验测试到烤瓷釉料熔附于金属上时存在压应力。

13.2.7 与金属的结合

将玻璃状的瓷釉涂料熔附于金属基底表面以便提供美观的修复体的做法已广泛使用。牙科中采用在金合金表面烧结烤瓷，其目的在于兼得烤瓷的美观和金合金的拉伸强度和延展性。另一动机是铸造金属基底能够严密就位。使用金属基底熔附烤瓷制作牙科修复体而产生的问题在 1984 年 Washington 州的一起集体诉讼案中广受瞩目，此案要求一生产烤瓷-金属体系牙科制品厂家赔偿 1 亿美元。案由是因修复体粘入口腔后的数月到数年间，烤瓷从金属上脱落。厂家后以 5330 万美元赔偿庭外了结。

自 60 年代初起，在合金基底的表面烧附釉料(玻璃)已成一常规做法，在过去 30 年中对此也进行了广泛的研究。但因用贱金属合金(镍-铬)代替传统的贵金属合金体系日趋增加，这些种类更多的合金氧化物与玻璃间的相互作用使此问题进一步复杂化了。基本操作步骤是将美观的硼硅酸盐和或长石质玻璃料烧附于有氧化物覆盖的延展性金属基底表面。烤瓷熔附金属体系的主要意图是防止修复体内部粘结面上的缺陷引起拉伸应力集中，而这在全瓷结构中常会发生。

将类玻璃质材料粘合于金属上的工业做法已有百余年了。不过历史虽长，但对那些控制玻璃与金属结合的决定性因素仍了解甚少。对玻璃与金属结合所需的精确条件的认识和利用已有时日。已对简单的玻璃-金属体系进行了广泛的基础研究，这显著增进了对玻璃在金属上烧附的科学认识(Pask 和 Fulrath，1962；Borom 和 Pask，1966；Brennan 和 Pask，1973；Adams 和 Pask，1961；Pask，1977)。通过固定接触角测量和电子探针分析，对玻璃-金属间结合行为的认识已大有进步。

· p. 440 ·

提出了两大理论以解释烤瓷-金属间结合：1)玻璃和金属间相互镶嵌而形成机械结合，2)玻璃与金属间形成中间氧化物层而提供某种化学相互作用。在 Pask 及其合作者所发表的一系列重要论文中，详述了玻璃-金属的结合行为和熔融玻璃在金属表面的润湿，从而可合理解释玻璃在金属上的粘着实质。Pask 和 Fulrath(1962)认为控制界面反应的因

素是驱动作用和平衡作用。在此动态过程中，玻璃熔体的表面被认为发生了结构重排，基本形成了氧原子/阴离子有效屏蔽相邻的（内部）硅阳离子表层。这种结构重排使玻璃熔体具有相对低的表面自由能。金属的高结合数禁止金属表层原子形成有效屏蔽，导致较高的表面自由能。金属的高表面能和玻璃熔体的低表面能的配合，促使润湿和后继粘着发生。

当玻璃熔体接触到金属的表面氧化层时，会尽可能溶解氧化物以增加其 O：Si 比（Pask 和 Fulrath，1962）。有人认为溶解的氧化物将从玻璃熔体-金属氧化物界面处扩散进入玻璃本体，直至玻璃熔体达到氧化物的饱和溶解为止。因玻璃内和氧化物内的化学键相似，存在一化学键的平衡，此种化学键可能会贯穿于玻璃-金属界面。

牙科金瓷结合的困难之一是因要求美观，需在经过氧化后的铸造合金表面涂上不透明的遮色瓷（玻璃中加入高比例的 TiO_2 即不透光）。在遮色层中含量较低的玻璃相必须在烧附到金属氧化表面时有足够的流动性，以保证溶解金属氧化物。在某一种六元或更多组分的合金基底上结合内含高比例不溶性 TiO_2 细粉的长石质玻璃，这使得原本复杂的过程更难于了解。

当不透明瓷烧附在金属基底上时，要求玻璃相能溶解金属表面的氧化物以与金属成键。欲得良好的界面结合，则金属表面的氧化物含量是一主要因素。氧化层过厚，则不能完全溶解。结合强度将由残留的氧化物层的强度和其与金属间的粘着力决定。但是，若氧化层过薄或在加热中所有氧化物全部被吸收，结合也较弱，有限制地使用氧化性氛围可增加玻璃-金属间的结合。已进行相当多的研究以评价不同元素在陶瓷-金属界面处的扩散情况。电子探针研究发现，锡、铁和铟存在于金合金界面层内几个微米处，其含量随烤瓷的涂覆而增加。

• p. 441 •

13.3 金　　属

选用理想的合金制作冠、固定或活动局部义齿时，需合理选材，使所选材料满足预先使用目的的要求。符合逻辑地筛选固定金属-烤瓷修复体用铸造合金是很有必要的，并应基于(1)生物相容性，(2)化学性能，(3)物理性能，(4)易于加工和能够精密成型，(5)与烤瓷的热相容性。不过，用于固定义齿制作的多种合金的销售和购买还受到一些与实验室制作技术或临床应用关系不大的其它因素等的影响，例如，合金的颜色无关紧要，因没有任何合金可以模仿口腔组织的自然颜色。

制作活动局部义齿支架的合金的使用已无太多争议，因其不必像固定义齿涉及烤瓷在金属上的熔附工艺。自 50 年代初起，贱金属合金就已例行用于活动局部义齿支架中。其锈蚀和腐蚀抗性、较低的比重、高拉伸强度和高的弹性模量使它们成为理想的选择。众多的优点压过了其较之金合金更复杂的成型工艺要求的缺点。

对于制作固定义齿的合金，其在行使功能时因有滑动咬合接触而要求的耐磨性是一重要指标。耐磨性主要由硬度决定，但硬度增加后更难于进行任何磨削加工处理。合金的固化温度关系到其熔化、浇铸和烧结的难易程度，同时也关系到抗蠕变性，后者是将烤瓷熔附到金属基底上所必须的性质。

烤瓷和合金间热膨胀相容性是使烤瓷-金属界面处残余应力达到最小所必须的。当烤

瓷和金属的总体膨胀和收缩在从烤瓷变形温度至室温的冷却过程中很好匹配时，能获得最小应力残留。在烤瓷中存在高的残余应力会导致烤瓷熔附到金属基底上后立即脱落，或者当修复体在口腔中使用数月后发生脱落。13.2.2 节中已讨论了在烤瓷中形成一高膨胀性晶相以增加其热膨胀系数的方法。

• p. 442 •

陶瓷和玻璃在断裂前仅可经受极小的应变(约 0.1%)。熔附烤瓷后的金属基底的受载不应超过陶瓷临界应变值。任何材料(金属、陶瓷或聚合物)的挠度均依赖其弹性模量，然其断面厚度对弯曲是否容易发生有较大的影响。对简支梁构造，如断面厚度加倍，则挠度降低 8 倍。因此，尽管梁的变形性与其弹性模量成反比，但其挠度实际上受断面厚度的支配。已有研究表明(Jones，1983)，"在有限空间内，并伴以在应变 0.1%时的脆性断裂的条件下，厚度与挠度是支配性因素，从而使采用陶瓷材料作为牙体组织替换物的应用复杂化。"

13.3.1 合金体系

过去 30 年中，众多合金材料在牙科中被用于烤瓷熔附金属复合体系。各种合金在此领域中的应用和发展已由 Tuccillo 和 Cascone(1983)作了很好的评述。他们指出，1984 年中，在口腔科大约 40%的烤瓷熔附金属修复体是基于镍-铬的贱金属合金的。从那时起，此比例已大为增加。现在多数烤瓷熔附金属修复体被认为是由无金合金制作的，钯-银合金的应用日益广泛。

对各种牙科用合金的评论只能是非常概括的，因为它们各自在性质和组成上的变化很大。图 13-6 给出了若干有代表性的合金。高金合金(图 13-6a)的基本组成是重量比为 80%～88%的金，另有少量的钯和/或铂，它是第一种成功实现烤瓷熔附的牙科用合金。商品化的烤瓷熔附金属复合体系是基于某一特定的金合金和烤瓷的结合，这样可提供热膨胀系数的合理匹配(Weinstein 等，1962)。加入少量的锡、铟及其它氧化元素可改善金属氧化物与陶瓷的玻璃相间的结合。高金合金的耐腐蚀性极佳。烤瓷的变色一般来说与这合金的关系不大。高金合金尤其适合于使用失蜡法的熔模浇铸工艺。不利之处在于其弹性模量低，在烤瓷熔附循环中的抗蠕变性差。

金-钯-银合金(图 13-6b)是在 70 年代初期作为高金合金的替代而引入的(Katz，1974；Tuccillo，1976)。它们含金 55%～70%、钯 20%～30%、银 10%～15%。较之 80%～88%含金量的高金合金，此类合金的杨氏模量较高，在烤瓷熔附循环中不易发生尺寸变化。锈蚀和腐蚀抗性适中，但低于高金合金。Lang 等(1982)获得了 Au-Pd-Ag-Cu 合金体内和体外锈蚀行为的明显的相关性。金和钯的增加减少锈蚀，而银、铜的增加则加大对锈蚀的敏感性。Hero 和 Jørgensen(1982)指出，低金合金的锈蚀敏感性(在 2%Na_2S 溶液中)高度依赖于合金的微观结构。Sarkar 等(1982)用循环极化法，在 1%的盐液中进行体外实验，观察到低金合金的锈蚀主要与铜、银含量有关。Taylor 等(1982)将其临床观察与体外锈蚀实验结果进行了比较。银被确认为低金合金中的腐蚀元素，常见的反应产物是硫化银。含银合金的另一缺点是有导致陶瓷颜色改变的倾向。银能引起由黄至灰青的颜色变化，依据烤瓷种类而定。由于引进了无银的替换合金体系，金-钯-银合金的应用已经缩减。

• p. 443 •

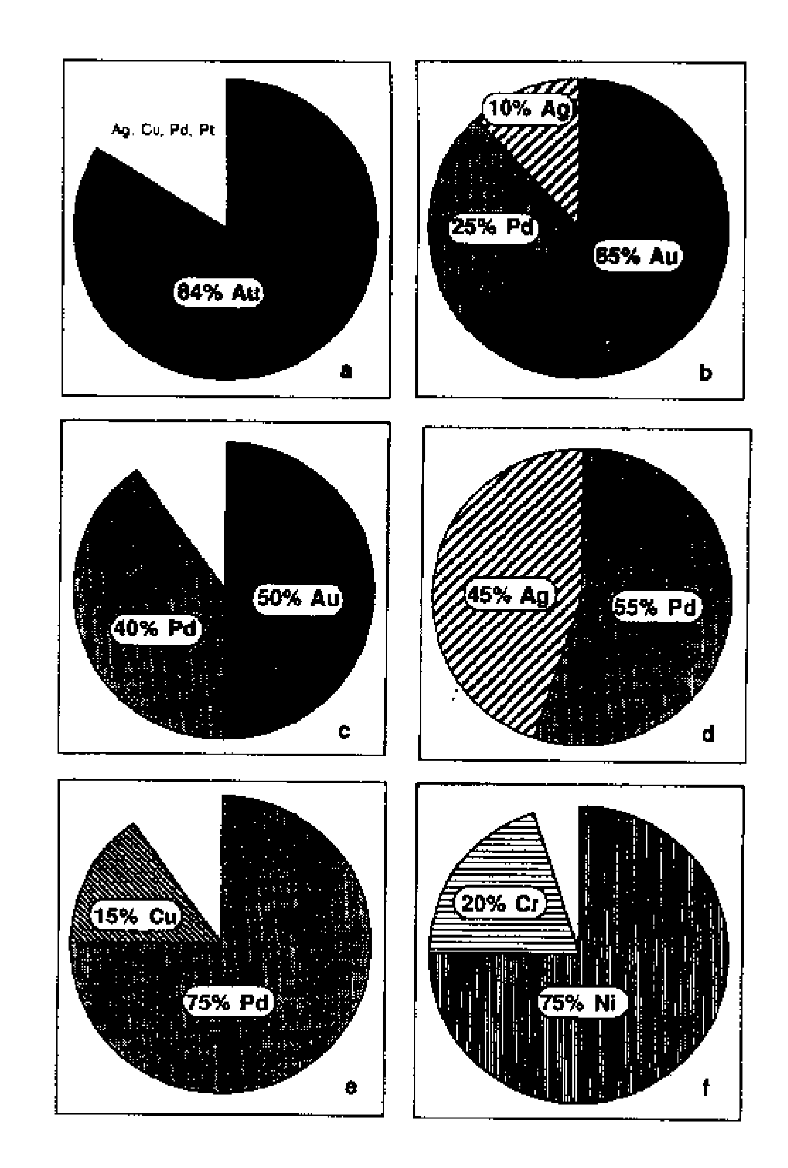


图 13-6　用于金属烤瓷固定义齿的 6 种牙科合金的组成饼图

金-钯合金(无银体系,图 13-6c)是 1975 年引入的。此类合金通常含 50%的金和 40%的钯。其杨氏模量比其它金合金高得多。但与某些高热胀烤瓷的热膨胀不相容性是一个问题。高的贵金属含量赋予其优良的锈蚀和腐蚀抗性。熔附过程中的抗蠕变性也比高金合金好得多。有些厂家现在其中加入少量的银(低于 5%),以提高热膨胀性并改善可浇铸性。热胀性的增加使陶瓷-合金结合的不相容性大为降低。

· p. 444 ·

金-钯-银合金出现的数年后,第一种牙科用钯-银合金引入(图 13-6d)。此类合金主要含 50%～60%的钯和 40%～50%的银。其锈蚀和腐蚀抗性适中,但不及高金合金。杨氏模量比各种金合金高。仅有贱金属合金的弹性模量高于钯合金。钯-银合金在熔附中的蠕变比金合金小。不过,该类合金的缺点是会引起烤瓷色泽变化,且比低银合金严重。色泽变化随所用烤瓷牌号而异。某些牌号的烤瓷与高银合金的相容性很好,不会出现什么问题。有些材料生产商建议使用偶联剂以减小烤瓷色泽变化。

钯-铜合金(图 13-6e)于 1982 年引入。其通常含有 70%～80%的钯,几乎没有金。含

量高至15%wt的铜对烤瓷结合和变色无大的影响。有几种组成具有极高的拉伸强度。钯-铜合金的熔化或浇铸不如金合金方便，甚至不及钯-银合金。烤瓷烧结时的蠕变抗性不如钯-银合金。这就减小了其在较长期的齿桥修复中应用的有效性。

多数贱金属合金由镍和铬组成(图13-6f)。不过，有些钴-铬合金和铁系合金也可使用。在70年代初，这些合金即开发用于冠桥制作。其耐腐蚀性依赖于形成不可渗透的氧化铬层，该层在合金表面提供钝性覆膜。与贵金属合金相比，贱金属合金的最重要差别在于高熔点和高热氧化性。Strandman和Landt(1982)考察了在高温(800～1000℃)热处理时，氧化物在一种钴-铬铸造合金表面的生成情况。令人惊讶的是，形成的氧化物数量较少，且生长速率与时间成抛物线关系。该氧化物是粘性、致密的，不发生晶粒间渗透而无缺陷。较之金-钯-银合金，贱金属合金更硬，且通常拉伸强度和杨氏模量更高。不过，由于贱金属合金的种类繁多，性质各异，对其予以概括是非常困难的。

• p.445 •

在合金中加入铍则可提高贱金属合金的熔融流动性和浇铸性。在镍中加入占重量2%的铍后，固化温度下降了约200℃(Hans，1958)。铍元素引入后，也便于控制烤瓷烧结过程中的表面氧化。但贱金属合金掺入铍后，腐蚀性增加，同时镍离子溶出浓度明显增加(Covington等，1985)。含铍和镍的贱金属合金在固定义齿修复中应用时其生物相容性问题仍有争议。美国牙科协会(ADA)1982年在其报告中评价了含镍合金的生物效应。在牙科治疗中使用此种金属的致癌危险，据认为是源于牙科技师在成型加工时吸入粉尘。镍合金制品的腐蚀分解速率(典型值为4.2$\mu g \cdot cm^{-2} \cdot d^{-1}$)远低于日常膳食摄取值(300～600$\mu g \cdot d^{-1}$)，故没有什么危险。但是，动物注射镍化合物后的致癌实验的结果并不明确。ADA报告建议对那些已知对镍金属过敏者不要使用含镍合金。

13.3.2 机械性能

图13-7比较了两类典型合金(金-铂-钯，贱金属合金)的若干机械性能。该图中给出了文献(Kase和Tesk，1984；Tuccillo，1977；Morris和Asgar，1975；Caputo和Reisbick，1975；Moffa等，1973；Moffa，1977)所报道的杨氏模量、屈服强度和维氏硬度的最大值和最小值，并予对比。显然，有些贱金属合金较之有些贵金属合金，前者的杨氏模量、屈服强度和维氏硬度都较低。图13-8比较了上述两类合金的伸长率的变化范围及其上限，从中可见，两者在总体上并无明显差别。

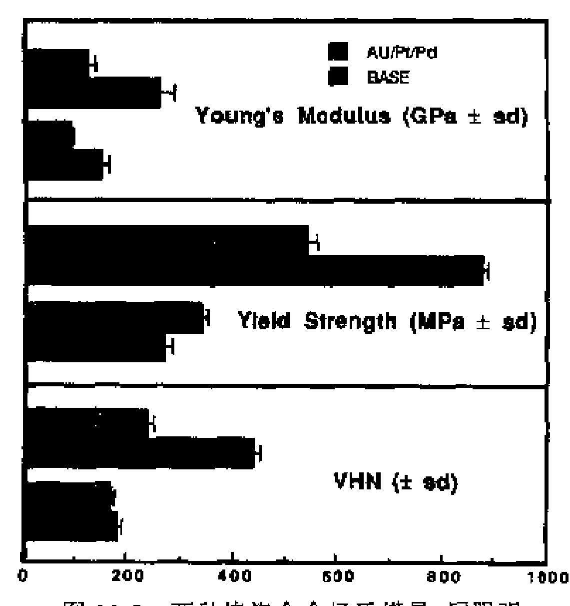


图13-7 两种烤瓷合金杨氏模量、屈服强度和维氏硬度极值的文献值比较

一般而言，硬度关系到材料的耐磨性，但某些贱金属合金过高的硬度会妨碍磨削加工。因贱金属合金硬度的增加而致的工艺成本上升，常会出现在固定义齿和冠的

制作中。这样就增加了加工时间，并抵消了低价材料的大部分优势。

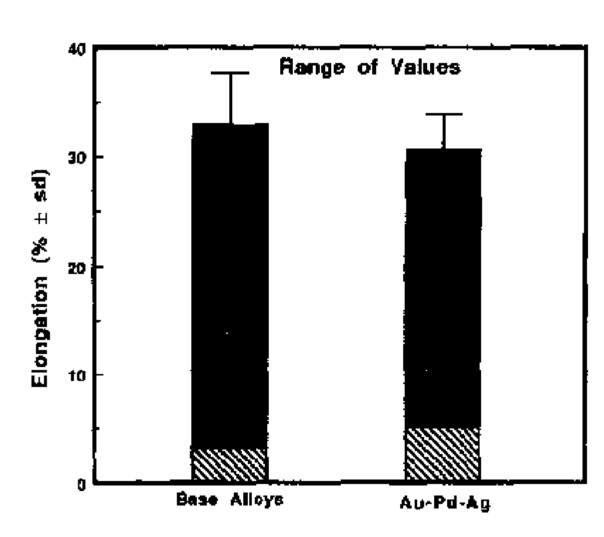


图 13-8 两类牙科合金的伸长率变动范围的文献值比较。斜纹部分表示最小值

13.3.3 化学性能

• p. 446 •

化学组成是金属-烤瓷相容性中一重要因素，因某些合金组成会影响烤瓷的颜色和不透明性，从而使最终产品的外观受到不利影响。贵金属的定义源于其优越的化学性能。贵金属能耐氧化、抗酸腐蚀。仅有三种金属，金、铂、钯，满足这些要求而广泛用于牙科合金。此三种金属元素赋予其合金相当程度的化学惰性，以适应临床要求。用于牙科合金的一般经验准则是，如果合金中金和铂的原子数不少于那些非贵重金属原子数，则变色和腐蚀均可避免(Campbell Smith，1949)。Tuccillo(1977)指出，当钯-银合金中钯含量为 25%左右时，其锈蚀速率比纯银低一个数量级以上。在合金配方中以钯替代金，则熔程增加，热膨胀系数降低；而混入银则有相反的作用。

术语“贵重”常用与牙科合金相关。随着时光流逝，周期表上的许多元素将因供求变化而在价格上成为贵重的。牙科合金的广告中多用“贵重”一词来描述含银合金。金属银的价格可算是“贵重”，然其化学性能排除了将其列入贵金属的可能性。在牙科合金广告中，金在合金中的含量总是以百分重量表示，而如果用体积比表示某些含低比重元素的合金中的各成分，则金的体积含量更低。图 13-9 和 13-10 示意了金-钯合金和金-钯-银合金分别用重量和体积表示组成的情况。

• p. 447 •

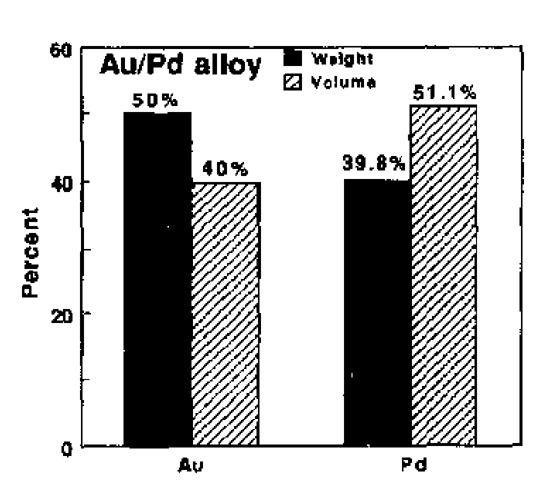


图 13-9 金-钯合金的体积和重量组成比较

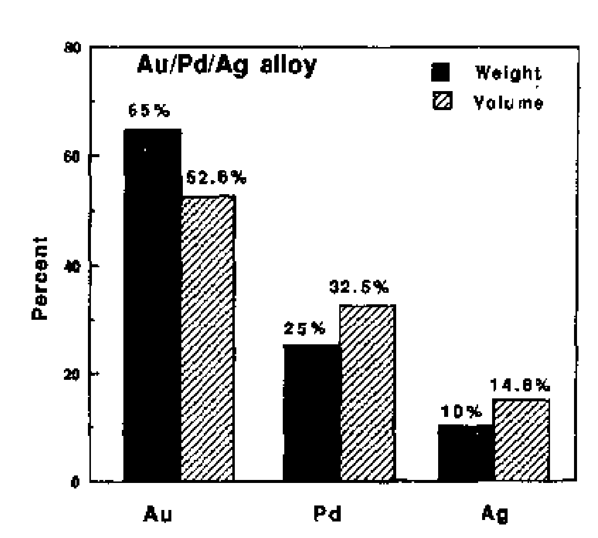


图 13-10 金-钯-银合金的体积和重量组成比较

13.3.4 合金精密铸造

失蜡铸造法是最古老的金属成型方法之一。利用蜡模制作一高热膨胀的、难熔的阴模，再浇铸金属(Jones，1967；Jones 和 Wilson，1968)。当此难熔的阴模固化后，加热去蜡，并使铸型模热胀。在高温下将金属浇铸到增大的模腔中，冷却至室温，即获得制品的所需尺寸。图 13-11 和图 13-12 比较了 7 种常用于牙科合金的金属的熔点和比重。金、铂较大的比重在失蜡铸造中有一定优势。含镍、钴、铬的合金固化温度较高，并与氧、碳等其它元素发生反应的可能性大，而使熔融和浇铸操作复杂化。但是，铸模包埋材、浇铸工艺及装备的改进都使贱金属合金在早期应用中所遇到的诸多困难大部得以克服。牙科合金在熔融和浇铸中、以及在烤瓷熔附过程中发生氧化的相对活性，可用不同金属元素形成氧化物的生成能(见表 13-3，Ashby 和 Jones，1980)来比较。贱金属氧化物的生成能明显不同于金、铂、银。表 13-4 列出了牙科合金中常见的几种金属的氧化速率(Ashby 和 Jones，1980)。从中可清楚地发现，贱金属的氧化速率更大。氧化速率随温度而增加遵守 Arrhenius 定律：

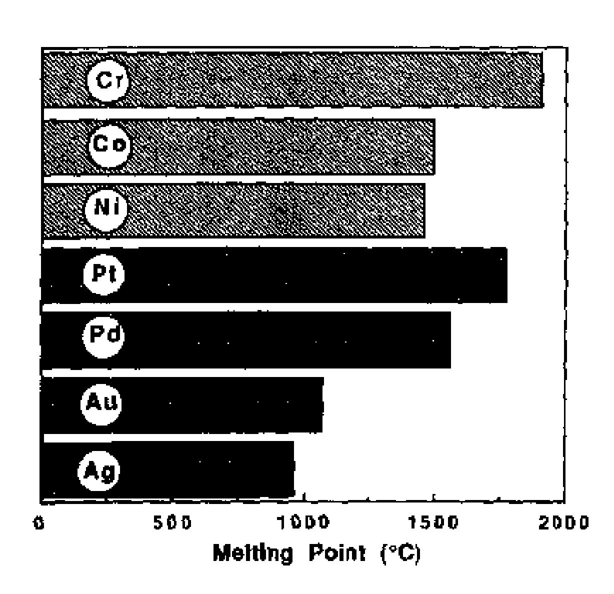


图 13-11 牙科合金中金属元素的熔点比较

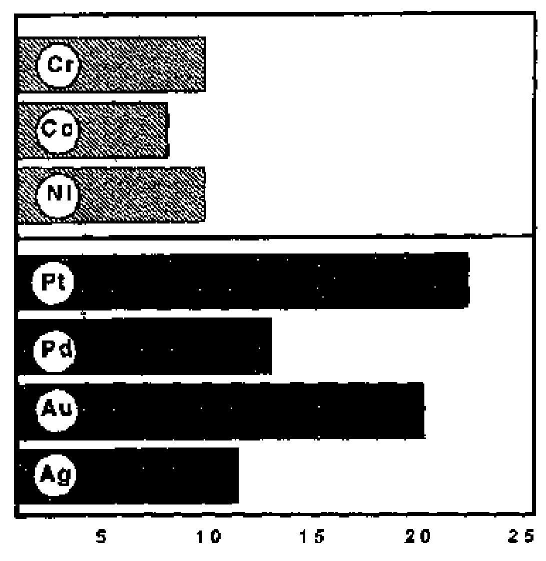


图 13-12 牙科合金中常用金属元素比重的比较

表 13-3 牙科合金中常用金属元素的氧化物生成能(273K，kJ/mol)的比较(引自 Ashby 和 Jones，1980)

钛	(TiO)	−848
铬	(Cr_2O_3)	−701
钼	(MoO_2)	−534
铁	(Fe_3O_4)	−508
锡	(SnO)	−500
镍	(NiO)	−439
钴	(CoO)	−422
铜	(CuO)	−254
铂	(PtO_2)	≈ −160
银	(Ag_2O)	−5
金	(Au_2O_3)	+80

表 13-4 牙科合金中常见金属元素的氧化速率比较(引自 Ashby 和 Jones，1980)

	空气中 $0.7T_m$ 温度下氧化深度为 0.1mm 时的时间(h)
金	无限长
银	很长
锡	很长
铂	1.8×10^5
铬	1 600
镍	600
铜	25
铁	24
钴	7
钛	<6
钼	很短

· p.448 ·

$$氧化速率 = \alpha \exp(-Q/RT)$$

式中，Q 是活化能，R 为普适气体常数，T 为绝对温度(K)。

在铸造过程中，就铸模包埋材料所提供的热膨胀补偿而言，贱金属合金是 2.1%～2.5%，高出贵金属合金的 1.3%～1.8%许多。贱金属合金在冷却过程中的收缩，直接相关于其固化温度与室温间的较大温差。

13.4 聚合物材料

牙科中使用的合成聚合物有多种形式。合成树脂已用于义齿制作、牙充填并用作印模材料。对于活动义齿，牙托(即义齿就位于口腔软组织的部分)一般由聚合物制成；人工牙也多由聚合物制得。牙科中最常使用的是聚甲基丙烯酸甲酯及其与别种甲基丙烯酸酯的共聚物。该类材料的成型比较简便，且具有临床所需的多数性能。目前所选用的聚合物的光泽和颜色非常理想，半透明性好，易于染色，故能很好再现出口腔组织的外观。聚合物的比重较小，这对活动义齿是一显而易见的优点。上述理化性能，加上丙烯酸树脂优良的生物相容性，使之成为牙科中的基础材料。双甲基丙烯酸双酚 A 缩水甘油酯及其类似的双甲基丙烯酸芳香族酯聚合物常作为"粘结介质"用于将表面蚀刻后的贱金属固定义齿支架粘结于经粗化(酸蚀)处理的牙齿表面。

· p.449 ·

13.4.1 机械性能

表 13-5 比较了聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)和聚酰胺、聚碳酸酯的典型机械性能，后两者在牙托材料中的试用未获成功。三种聚合物的机械性能非常类似。聚酰胺应用未果是其有吸水倾向，而对机械性能不利。而聚碳酸酯则是其较高的成型温度妨碍了临床使用。然而，PMMA 的初吸水量为聚苯乙烯的两倍、聚乙酸乙烯酯的 2/3(Chevitare 等，1962)。现在，多数 PMMA 牙托材料中含有 0～14%的交联剂，如乙二醇双甲基丙烯酸酯(EGDMA)(Hill，1981)。交联成分的引入，可提高其机械性能和抗微裂纹生成，并降低水分吸收。如 EGDMA 的含量高至 25%，则聚合物的横向挠曲强度略有增加；而含量继续高至 50%或 75%时，强度与未交联者比较，没有显著差别(Wolltf，1962)。表 13-6 对比了三类牙托材料的机械性能。总体上讲，材料间的差别较小。不过，PMMA 的挠曲强度比聚苯乙烯和聚乙酸乙烯酯低。

表 13-5 聚甲基丙烯酸甲酯、聚酰胺和聚碳酸酯的机械性能比较

材料	拉伸强度 (MPa)	挠曲强度 (MPa)	杨氏模量 (GPa)
聚碳酸酯	55～65	76～90	2.21～2.41
尼龙 6/6	65～85	93～107	1.03～2.83
PMMA	60～76	96～117	2.41～3.10

表 13-6 三种牙托材料(PMMA、聚苯乙烯和聚丙烯酸乙烯酯)的机械性能比较

材料	拉伸强度[1] (MPa)	挠曲强度[2] (MPa)	杨氏模量[3] (GPa)	努氏硬度[2] (kg/mm^2)
PMMA	80.4	56.9	2.65	21.1
聚苯乙烯	—	78.4		19.8
聚乙酸乙烯酯	84.3	71.6	2.42	16.7

1. Stafford 和 Smith(1968)。 2. Woelfel 等(1963)。
3. Braden 和 Stafford(1968)。

13.4.2 弹性模量

图 13-13 比较了甲基丙烯酸甲酯、乙酸和丁酯均聚物的动、静态弹性模量(Johnson 等,1990)。这些聚合物皆由过氧化苯甲酰引发单体进行本体聚合而得。静态对动态杨氏模量的百分差别分别是 PMMA,97%;PEMA,96%;PBMA,274%。图 13-14 示意了甲基

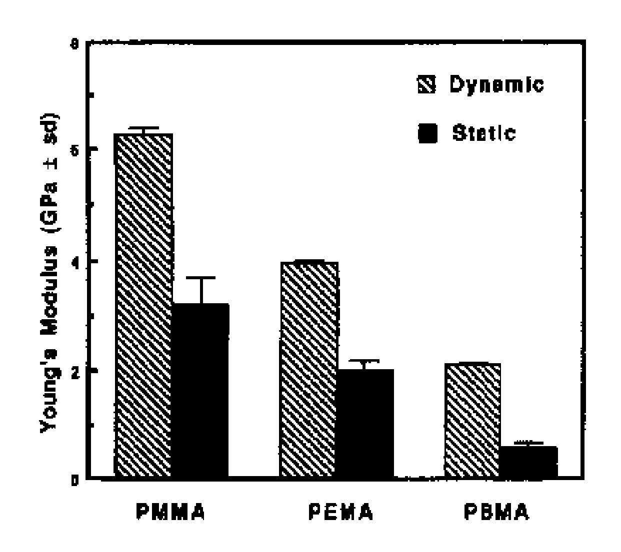


图 13-13 甲基丙烯酸酯均聚物的动、静态弹性模量比较(引自 Johnson,1991)

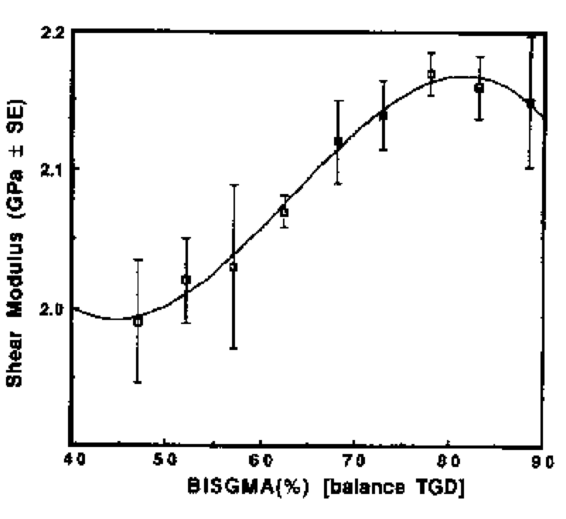


图 13-14 BISGMA 经 11%~52%的 TGD 稀释后剪切模量的变化

丙烯酸双酚 A 缩水甘油酯(BISGMA),经 11%~52%的双甲基丙烯酸三甘醇酯(TGD)稀释后的共聚物的剪切模量变化。BISGMA 和 TGD 混合,并加入促进剂 N,N,3,5-四甲基苯胺和光敏剂樟脑醌(Jones 等,1990b)。牙科修复材料的弹性模量和泊松比是重要的基本性能,因为低弹性模量材料在给定咀嚼力作用下更易于变形。图 13-15 中给出了三种甲基丙烯酸酯均聚物的动态泊松比。

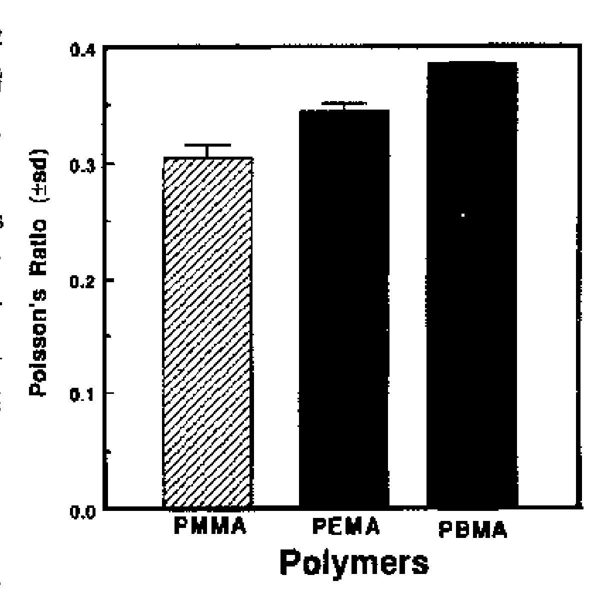


图 13-15 三种甲基丙烯酸酯均聚物的动态泊松比

13.4.3 断裂韧性

生物材料可按其抗固有裂纹引起的断裂和失效能力来进行评价。基于测量断裂吸收能的原理,发展了多种方法用于分析材料韧性。使用测试构型的方法引入了应力强度因子 K_I(I 表示拉伸张开型,即垂直于裂纹表面的拉应力作用,使裂纹张开而扩展)来定量评价裂纹尖端的应力。对于线弹性材料,当 K_I 达到临界值 K_{IC}(断裂韧性)时发生断裂,断裂韧性 K_{IC}表征材料的特性。已采用多种测试方法评价材料的断裂韧性,包括压缩试验、短棒试验和三点刻痕弯曲试验等。有些试

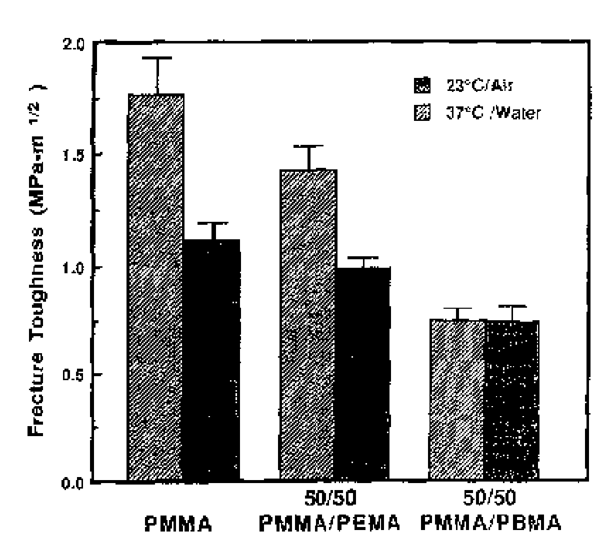


图 13-16 三种甲基丙烯酸酯在干态 23℃、湿态 37℃下的断裂韧性比较

验采用预制裂纹的做法，而其它情况下凹痕则直接模压或机加工成型。图 13-16 比较了 PMMA 均聚物和 PMMA 与 PEMA、PBMA 等比例共聚物在空气、水中的断裂韧性(Johnson，1991)。其中两种聚合物在 37℃、水中的 K_{IC}值较高。水的存在和较高的温度能够钝化裂纹尖端，因而需要更高能量促使裂纹扩展。有意义的是，PMMA/PBMA 共聚物在两种条件下无显著性差异。这部分可归因于丁酯类的低吸水性。

• p. 451 •

13.4.4 分子量

聚合物的本体性质由多种因素决定，它包括分子量、分子量分布(M_w/M_n，多分散度)、链结构的线性度、交联度等。硬质义齿基托树脂的粘均分子量在 15 万到 60 万间(Gowman 等，1965)。聚合物分子量增加，其拉伸强度、软化点、弹性模量和硬度均增加，而蠕变降低(Kusy 和 Katz，1976)。Hass 等(1975)用凝胶渗透色谱法测定了一种类似于牙科自凝树脂的 PMMA 骨水泥的分子量分布。测定数据符合典型的乙烯类自由基聚合方式。粉末状样品的粘均分子量 M_v、数均分子量 M_n、重均分子量 M_w 和 M_w/M_n 比(见第 12 卷第 1 章)分别为 195 000、44 000、198 000 和 4.49。同一聚合物在与单体、过氧化苯甲酰和叔胺类促进剂混合固化后，上述各值分别为 203 000、51 000、242 000 和 4.78。固化前聚合物分子量较固化后略小是出乎意料的。Ruyter 和 Svendsen(1980)报道了 4 种热固化型牙托材料、4 种模塑自聚物和 4 种浇铸自聚物的粘均分子量。热固化型的粘均分子量在$(4.6\sim9.0)\times10^5$ 间，而自聚合的则较低，在$(1.9\sim5.8)\times10^5$ 间。Jones 等(1990a)测定了 11 种用作义齿基托衬层材料的聚合物的分子量。用尺寸排阻色谱法测得这些商品聚合物的分子量峰值(M_p)和多分散度分别在$(1.79\pm0.2)\times10^5$ 和$(3.28\pm0.2)\times10^5$(M_p)之间和 2.09～4.48(M_w/M_n)范围内。一般公认，当分子量大于 20 万后，其对机械、物理性能的影响减少。

• p. 452 •

Kusy 和 Katz(1976)报道，聚合物的断裂表面能是粘均分子量的函数，当 $M_V\geq10^5$ 时，断裂表面能对分子量的变化相对不敏感。Kusy 和 Turner(1976)认为，对于 PMMA，链缠绕发生在 $M_c\approx19\ 000$。聚合度(DP)，一个与分子量成比例的量度，也常用于表示聚合物结构与机械性能间的关系。较长的聚合物链的重叠增加了分子间粘着，而当链长最终增加到足够长的某一值时，链滑动可以忽略不计，且各个链因均承受最高应力而最终发生断裂。因此，高于某一链长值时，材料强度取决于聚合物断裂所需力的大小。这解释了为何线性聚合物力学强度相差不大，因其多由—C—C—C—骨架组成。其离解能是一样的。不过像在讨论分子量时一样，平均聚合度 DP 最能反映聚合物特性。低聚合度或低分子量成分的存在对机械性能的影响很大。

与使用单一单体的均聚物相比，使用多种单体的共聚反应也可改变产物的物理性能。

例如，少量的丙烯酸乙酯与甲基丙烯酸甲酯共聚后，产物挠度改变。将不同的聚合物片段接枝于线性链上也是改变机械性能的方法之一。嵌段和接枝共聚物可用于改进冲击强度。尽管文献中无公开报道，某些商品化牙科树脂中仍可能使用了嵌段或接枝聚合物。聚苯乙烯是一种透明的热塑性聚合物，被有限地用于制作义齿基托。

13.4.5 玻璃化转变温度

四种热固化型义齿基托用珠状预聚粉的玻璃化转变温度 T_g 在 117～122℃之间，8 种自凝型预聚物则在 99～123℃之间(Ruyter 和 Svendsen，1980)。而聚合后，热固化型产物的 T_g 为 97～100℃，自凝型则低至 67～78℃。玻璃化转变温度直接相关于聚合物的微观特征，如成键情况、链间相对运动性等，它通常是指聚合物由“玻璃态”转变成粘弹态时的温度，此时会伴以自由体积的显著增加(见第 9 卷第 3 章)。玻璃化转变温度无疑表示了聚合物性质的一个界线，但必须注意，聚合物结构的变化可能会在低于 T_g 的温度区域内持续发生。这可表现为硬度的不断降低。对于真正的玻璃态，当聚合物温度远低于 T_g 时，链段可视为被冻结成僵直状态(Aklonis 等，1972；Powell，1983)。当温度升高，输入的热量使链段运动性加强。对于某些聚合物，次级转变，表示为 T_b，可在硬度-温度曲线上的轻微下降处观察到。图 13-17 对比了 PMMA 均聚物与其 5 个共聚物的 T_g。图中可见，PMMA 的 T_g 随甲基丙烯酸乙酯、丁酯的存在而降低。含有甲基丙烯酸丁酯的共聚物的 T_g 最低。

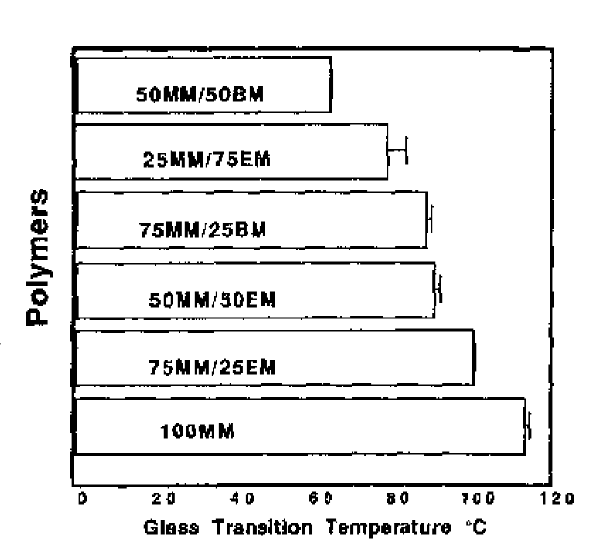


图 13-17 甲基丙烯酸甲酯均聚物与 5 种共聚物的玻璃化温度比较

• p.453 •

13.4.6 软质聚合物

多年来，软质聚合物就用作短期修复中义齿接触粘膜部位的衬垫材料。现有实验室研究表明，没有一种材料可完全成功用作义齿的弹性衬垫(Wright，1981；Gonzalez，1977)。虽然现有材料不够理想，Crum 等(1971)报道了在一临床研究中，30 人中有 26 人偏爱义齿弹性衬垫，而不是常规的硬质丙烯酸树脂牙托，因前者有较好的稳定性、固位性和舒适性。

目前可用的义齿软衬材料为基于聚甲基丙烯酸甲酯/乙酯或一种丙烯酸酯共聚物的聚合物凝胶(Brooks 和 Bates，1985；Jones 等，1990a)。珠状聚合物中含酯类增塑剂和起溶胀作用的乙醇(McCabe，1976；Gonzalez，1977；Wright，1981；Parker 和 Braden，1982；Jones 等，1988a)。当酯类增塑剂和乙醇渗入引起链缠绕后，形成弹性凝胶。许多中、短期使用的这种材料由甲基丙烯酸乙酯均聚物或其与甲酯的共聚物构成。当与 80%～90%的增塑剂混合，并在乙醇中平衡溶胀，这些材料在口腔中相互作用而形成凝胶。商品化的软质凝胶

衬垫材料的 T_g 可在 -13.10 ± 1.26℃到 -27.97 ± 1.30℃间变动(Jones 等,1991)。

热固化型的软质聚合材料由丙烯酸/乙烯基单体聚合物或其共聚物组成,并混有引发剂。这类材料要与一含有约 90%的增塑剂和 10%单体的液体组分混合。加热固化后,形成玻璃化转变温度低于 37℃的软质聚合物凝胶。无论是热固化型或是在口腔中自凝型,增塑剂不会很强地结合于聚合物上,而是分散于其中,降低相邻链间的相互作用,通过提供链段更大的运动性而降低 T_g,形成更柔软的聚合物凝胶。聚合物凝胶必须有一个对应于口腔温度较低的 T_g(以保证在口腔温度下处于橡胶态)。

· p.454 ·

软质修复材料中增塑剂的含量可在 26%～51%重量比间变化(Jones 等,1986b)。在商品化的牙科软质聚合物凝胶中,已定量鉴定出至少 6 种增塑剂,也已发现这些增塑剂易从商品化的软质衬垫材料中扩散出来(Jones 等,1988b;Jones 等,1990c)。

聚硅氧烷也用于永久性义齿软质衬垫中,它们可以热固化或化学固化。其优点在于不含任何潜在的、可渗出的增塑剂。虽然它是现有软质聚合物中弹性最好的一类,然其弹性模量对许多临床应用而言仍嫌偏高。此外,也发现其容易促进白色念珠菌(*Candida albicans*)的生长。

13.5 参考文献

ADA (1982), "Biological Effects of Nickel-Containing Alloys," *J. Am. Dent. Assoc. 104*, 501.

Adair, P.J., Grossman, D.G. (1984), *Int. J. Periodont. Res. Dent. 4 (2)*, 32–45.

Adair, P.J. (1984), U.S. Patent No. 4, 431 420.

Adams, R.B., Pask, J.A (1961), *J. Am. Ceram. Soc. 44(9)*, 430–433.

Aklonis, J.J., MacKnight, W.J., Shen, M. (1972), *Introduction to Polymer Viscoelasticity*. New York: Wiley-Interscience.

Anusavice, K.J., DeHoff, P.H., Fairhurst, C.W. (1980), *J. Dent. Res. 59 (3)*, 608–613.

Ashby, M.F., Jones, D.R.H. (1980), *Engineering Materials I: An Introduction to Their Properties and Applications* 1st. ed. Oxford: Pergamon Press.

Bertolotti, R.L. (1980), *J. Dent. Res. 59 (11)*, 1972–977.

Binns, D. (1983), "The Chemical and Physical Properties of Dental Porcelain", in: *Dental Ceramics: Proceedings of the First International Symposium on Dental Ceramics:* McLean, J.W. (Ed.). Chicago: Quintessence, pp. 41–82.

Borom, M.P., Pask, J.A. (1966), *J. Amer. Ceram. Soc. 49 (1)*, 1–6.

Braden, M., Stafford, G.D. (1968), *J. Dent. Res. 47 (4)*, 519–523.

Brennan, J.J., Pask, J.A. (1973), *J. Amer. Ceram. Soc. 56 (2)*, 58–62.

Brinker, C.J., Clark, D.E., Ulrich, D.R. (Eds.) (1984), *Better Ceramics through Chemistry, Materials Research Soc., Symposia Proceedings*, Vol. 32. Amsterdam: North-Holland.

Brooks, S.C., Bates, J.F. (1985), *J. Mat. Sci. 20*, 3890–3896.

Campbell Smith, J. (1949), *The Chemistry and Metallurgy of Dental Materials*. Oxford: Blackwell.

Caputo, A.A., Reisbick, M.H. (1975), *J. Dent. Res. 54 (2)*, 428.

Chevitarese, O., Craig, R.G., Peyton, F.A. (1962), *J. Prosth. Dent. 12 (4)*, 711–719.

Covington, J.S., McBride, M.A., Slagle, W.F., Disney, A.L. (1985), *J. Prosth. Dent. 54 (1)*, 127–136.

Crum, R.J., Loiselle, R.J., Rooney, G.E. (1971), *J. Am. Dent. Ass. 83*, 1093–1096.

Dorsch, P. (1979), *Ber. Dtsch. Keram. Ges. 56*, 328.

Dorsch, P. (1981), *Ber. Dtsch. Keram. Ges. 58*, 157–163.

Dorsch, P. (1982), *Ber. Dtsch. Keram. Ges. 59*, 1–5.

Fairhurst, C.W., Anusavice, K.J., Hashinger, D.J., Ringle, R.D., Twiggs, S.W. (1980), *J. Biomed. Mater. Res. 14*, 435–446.

Gebelein, C.G., Koblitz, F.F. (Eds.) (1981) "Biomedical and Dental Applications of Polymers", *Polymer Science and Technology*, Vol. 14. New York: Plenum Press.

Gonzalez, J.B. (1977), *Dent. Clin. North. Amer. 21 (2)*, 249–259.

Gowman, D.J., Cornell, J., Powers, C.M. (1965), *J. Am. Dent. Assoc. 70*, 1200–1203.

Hall, G.C., Jones, D.W., Sutow, E.J., Gamba, J. (1988), *Abstract No. 671, J. Dent. Res.* 67, 196.

Hansen, M. (1958), *Constitution of Binary Alloys*, 2nd ed. New York: McGraw-Hill.

Hass, S.S., Brauer, G.M., Dickson, G. (1975), *J. Bone and Joint Surg. 57A (3)*, 380–391.

Hermansson, L., Carlsson, R. (1977), "High and Low Temperature of Leucite", in: *React. Solids [Proc. Int. Symp.] 8th, 1976:* Wood, J., Lindquist, O., Helgesson, C. (Eds.). New York: Plenum, pp. 541–545.

Herø, H., Jørgensen, R. (1982), Abstract No. 615, *J. Dent. Res. 61*, 247.

Hill, R.G. (1981), *J. Dent. Res. 60 (3)*, 725–726.

Johnson, J.A. (1991), "Evaluation of Methacrylate Polymers as Fixation Materials for Femoral Total Hip Prostheses," PhD Thesis, Technical University of Nova Scotia, Halifax, Nova Scotia, Canada.

Johnson, J.A., Jones, D.W., Rizkalla, A.S., King, H.W. (1990), Abstract No. 788, *J. Dent. Res. 69*, 207.

Jones, D.W. (1967), *Brit. Dent. J. 122*, 91–97.

Jones, D.W., Wilson, H.J. (1968), *Brit. Dent. J. 125*, 249–255.

Jones, D.W., Wilson, H.J. (1975), *Brit. Dent. J. 138*, 16–21.

Jones, D.W., Jones, P.A., Wilson, H.J. (1972a), *Dent. Pract. 22*, 170.

Jones, D.W., Jones, P.A., Wilson, H.J. (1972b), *J. Dent. 1*, 85–91.

Jones, D.W. (1982), "Ceramics and Glass as Restorative Materials," in: *Biocompatibility of Dental Materials*, Vol. IV: Smith, D.C., Williams D.F. (Eds). Boca Raton, FL: CRC Press, Chapt. 5, pp. 79–122.

Jones, D.W. (1983), "The Strength and Strengthening Mechanisms of Dental Ceramics", in: *Dental Ceramics: Proceedings of the First International Symposium on Ceramics:* McLean, J.W. (Ed.). Chicago: Quintessence, pp. 83–141.

Jones, D.W. (1985), *Dent. Clin. North Amer. 29(4)*, 621–644.

Jones, D.W., Sutow, E.J. (1987), *Brit. Ceram. Soc. Trans. and J. 86 (2)*, 40–43.

Jones, D.W., Riskalla, A.S., Sutow, E.J., King, H.W., (1988a), *Mater. Sci. and Eng. A105/106*, 207–213.

Jones, D.W., Sutow, E.J., Hall, G., Tobin, W.M., Graham, B.S. (1988b), *Dent. Mat. 4*, 1–7.

Jones, D.W., Rizkalla, A.S., King, H.W., Sutow, E.J. (1988c), *Can. Ceram. Q 57 (3)*, 39–46.

Jones, D.W., Hall, G.C., Sutow, E.J., Langman, M.F., Robertson, K.N. (1990a), *Abstract No. 2051, J. Dent. Res. 69*, 365.

Jones, D.W., Hall, G.C., Johnson, C., Rizkalla, A.S., Sutow, E.J. (1990b), *Abstract No. 990, J. Dent. Res. 69*, 232.

Jones, D.W., Foong, W.C., Sutow, E.J., Langman, M.F., Hall, G.C. (1990c), "Plasticizer Leachability from Prosthodontic Soft Polymers," submitted to

J. Dent. Res., August 1990.

Jones, D.W., Hall, G.C., Sutow, E.J., Hilchey, D.R. (1991), "Efficiency of Plasticizers in Lowering the T_g of Methacrylate Polymers", Abstract No. 1335, *J. Dent. Res. 70*, 389.

Kase, H.R, Tesk, J.A. (1984), Abstract No. 791, *J. Dent. Res.* 63, 258.

Katz, M. (1974), U.S. Patent No. 3 819 366.

Kreidl, N.J. (1983), "Inorganic Glass-Forming Systems," in: *Glass Science and Technology*, Vol. 1: Uhlmann, D.R., Kreidl, N.J. (Eds.). New York: Academic Press, pp. 107–260.

Kusy, R.P., Katz, M.J. (1976), *J. Mat. Sci. 11*, 1475–1486.

Kusy, R.P., Turner, D.T. (1976), *Polym. 17*, 161–166.

Lang, B R., Bernier, S.H., Giday, Z., Asgar, K. (1982), *J. Prosth. Dent. 48(3)*, 245–251.

Mackert, J.R. Jr, Butts, M.B., Fairhurst, C.W. (1986), *Dent. Mater. 2*, 32–36.

Malament, K.A. (1989), "The Cast Glass-Ceramic Crown", in: *Perspectives in Dental Ceramics – Proc. 4th International Symposium on Ceramics, Chicago, 1985:* Preston, J.D. (Ed.). Chicago: Quitessence, pp. 331–342.

McCabe, J.F. (1976), *J. Oral Rehab. 3*, 273–278.

McLean, J.W. (Ed.) (1983), *Dental Ceramics: Proceedings of the First International Symposium on Ceramics.* Chicago: Quintessence

McLean, J.W., Hughes, T.H. (1965), *Brit. Dent. J. 119*, 251–267.

McMillan, P.W. (1979), *Glass Ceramics*. 2nd ed. New York: Academic Press, p. 85.

Moffa, J.P., Lugassy, A.A., Guckes, A.D., Gettleman, L. (1973), *J. Prosth. Dent. 30 (4)*, 424–431.

Moffa, J.P. (1977), "Physical and Mechanical Properties of Gold and Base Alloys," in: *Alternatives to Gold Alloys in Dentistry*: Valega, T.M. (Ed.). Washington: U.S. Dept. Health and Education and Welfare (NIH), pp. 77-1227

Morris, H.F. and Asgar, K. (1975), *J. Prosth. Dent. 33 (1)*, 36–46.

O'Brien, W.J. (Ed.) (1985), "Symposium on Ceramics," *Dent. Clin. North Amer. 29 (4)*.

O'Brien, W.J. (Ed.) (1989), *Dental Materials: Properties and Selection*. Chicago: Quintessence.

Parker, S., Braden, M. (1982), *J. Dent. 10*, 149–153.

Pask, J.A. (1977), "Fundamentals of Wetting and Bonding Between Ceramics and Metals," in: *Alternatives to Gold Alloys in Dentistry*: Valega, T.M. (Ed.). Washington: U.S. Dept Health and Education and Welfare (NIH), pp. 235–253.

Pask, J.A., Fulrath, R.M. (1962), *J. Am. Ceram. Soc. 45(12)*, 592–596.

Phillips, R.W. (1982), *Skinner's Science of Dental Materials*, 8th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, p. 207.

Powell, P.C. (1983), *Engineering with Polymers*. London: Chapman and Hall.

Preston, J.D. (Ed.) (1988), *Perspectives in Dental Ceramics – Proc. 4th International Symposium on Ceramics*. Chicago: Quintessence.

Ruyter, I.E., Svendsen, S.A. (1980), *J. Prosth. Dent. 43 (1)*, 95–104.

Sarkar, N.K., Guillory, W., Sturdevant, J., Taylor, D.F. (1982), "in vitro Corrosion of Low Gold Casting Alloy", Abstract No. 606, *J Dent. Res. 61*, 246.

Stafford, G.D., Smith, D.C. (1968), *Br. Dent. J. 125*, 337–342.

Strandman, E., Landt, H. (1982), *Quintessence. Dent. Tech. 6 (1)*, 67–74.

Taylor, D.F., Baldwin, V.H., Leinfelder, K.F. (1982), Abstract No. 1494, *J. Dent. Res. 61*, 344.

Tuccillo, J.J. (1977), "Composition and Functional Characteristics of Precious Metal Alloys for Dental Restorations," in: *Alternatives to Gold Alloys in Dentistry:* Valega, T.M. (Ed.). Washington: U.S. Dept. Health and Education and Welfare (NIH), pp. 40–67.

Tuccillo, J.J. (1976), U.S. Patents No. 3 961 420 and No. 3 981 723.

Tuccillo, J.J., Cascone, P.J. (1983), "The Evolution of Porcelain-to-Metal (PFM) Alloy Systems", in: *Dental Ceramics: Proceedings of the First International Symposium on Ceramics*: McLean, J.W. (Ed.). Chicago: IL, Quintesscence Pub. Co., p. 347–370.

Weinstein, M., Katz, S., Weinstein, A.B. (1962), U.S. Patents No. 3 052 982 and No. 3 052 983.

Woelful, J.B., Paffenbarger, G.C., Sweeney, W.T. (1963), *J. Am. Dent. Ass. 67*, 489–504.

Wollff, E.M. (1962), *Austr. Dent. J. 7*, 439–444.

Wright, P.S. (1981), *J. Dent. 9*, 210–223.

索　引

（杨新林　译　朱鹤孙　校）

absorption coeff.cient ,photosensitizer　吸收系数,光敏剂　224
acetabular components,polyethylene　髋臼组成,聚乙烯　90
acid corrosion,glass ionomer cements　酸腐蚀,玻璃离子粘固剂　246
acoustic emission(AE) fatigue phenomena monitoring　声音发射疲劳现象监测　53
acrylic acid monomers　丙烯酸单体　237
acrylic luting cements　丙烯酸粘接粘固剂　295
acrylic polymers,bone cements　丙烯酸聚合物,骨水泥　73
active agent carrier systems,drug delivery　活性物质载体系统,药物释放　382
active agent gradient matrix devices,drug delivery systems　活性物质梯度基装置,药物传递系统　381
active collgen-GAG matrices　活性胶原糖胺聚糖基质　200
acute inflammatory reaction　急性炎症反应　20
adhesion　粘合(粘接)　318ff
-coatings　涂料　34
-leucocytes　白细胞　119
-polymer/ceramic composites　聚合物/陶瓷复合材料　226
adhesion promoters　粘接促进剂　323
adhesive composite restorations　粘接复合材料修复　296f
adhesive properties,glass ionomer cements　粘接特性,玻璃离子粘固剂　247
adhesives,medical　粘接剂,医用的　285～302
AIROF (anodically formed iridium oxide film)　阳极形成的氧化铱薄膜　356
albumin　白蛋白　128
aliphatic polyesters　脂肪族聚酯　15
alkoxy silanes　烷氧硅烷　323
allografts,venous　同种异体移植,静脉的　113
allotropic phase transformation,Co Cr-Mo alloys　同素异形相转变,钴－铬－钼合金　41
alloy systems,prosthodontic materials　合金系统牙修复材料　442
alumina,implant material　铝,植入材料　59ff
alumina-silica ratio,glasses ionomer cements　铝硅比,玻璃离子粘固剂　242
aluminosilicate glasses　铝硅酸盐玻璃　236,293
aluminous porcelains　含铝烤瓷　432
aluminum oxide,dental implants　氧化铝,牙科植入体　265
alveolar bone　牙槽骨　263
alveolar ridge resorption　牙槽嵴重吸收　268f
Alzet osmotic pump　Alzet 渗透泵　402
amalgams,dental　汞合金,牙的　248ff
amide condensation,interchain　酰胺浓缩,链间的　187

amine-cured bisphenol A	胺固化双酚 A 308
amino acids,collagen	氨基酸,胶原 182
amorphous carbon,implant material	无定形碳,植入材料 59
AN-69	139
anterior chamber lenses,endothelial tissue reactions	前房透镜,内皮组织反应 424
anti fibrinolytics	抗纤维蛋白溶解 290
anti-fouling modifications,sensor transducers	防污改进,传感器 337
anti-surface fouling properties	抗表面污损特性 334
antibiotic impregnated cement	抗菌注入水泥 87
aortic aneurysm,abdominal	主动脉瘤,腹部的 148
aortic homografts	主动脉同种移植 151
apatitic calcium phosphate ceramics	磷灰石磷酸钙陶瓷 67
aramid fibers,PMMA composites	聚芳基酰胺纤维,PMMA 复合材料 83
areal analysis,stereological analysis	面积分析,立体异构分析 194
Arrhenius equation	阿仑尼乌斯公式 328,448
arterial replacements	动脉替代 151
arterio-verous shunt	动静脉分路 115
arthritis	关节炎 4
temporomandibular joints	颌腭关节 272
artificial dermis	人工真皮 202
artificial organs	人工器官 131～178
aseptic loosening,total joint replacement	无菌松动,全关节替代 79
atherosclerotic obstruction	粥样硬化性梗阻 149
auditory prosthesis	听力修复术 349
austenitic stainless steels,medical applications	奥氏体不锈钢,医学应用 39
autogenous bone grafting	自体骨移植 270
autografts	自体移植
-clinical studies	临床研究 202
venous	静脉的 113
autologous fibrinogen	自身纤维蛋白原 290
automatic implantable cardivertor/defibrillators(AICD)	自动可植入式转复器/除纤颤器(AICD) 166
Avcothane,intraaortic balloon pump	Avcothane,动脉内气囊泵 165
balloon pump,intraaortic	气囊泵,动脉内的 162
banding pattern,collagen fibers	带型,胶原纤维 192
barium glass composites	钡玻璃复合材料 219,234
basal lamina	基板 181
-functional analog	功能性类似物 205
basement membrane	基底膜 181
Beer's law	比尔定律 221
binding mechanisms,biomaterial surfaces	结合机制,生物材料表面 18
bio-inert ceramics	生物惰性陶瓷 59ff

bioactive ceramics	生物活性陶瓷 63ff
-coating	涂料,涂层 38
bioactive materials,cardiovascular system	生物活性材料,心血管系统 126f
bioartificial materials,vascular surgery	生物人工材料,血管外科 128
bioartificial organs	生物人工器官 126,134,172f
bioartificial pancreas	生物人工胰 170
biocompatibility	生物相容性 12~25
-ceramics	陶瓷 63
biocompatibility	生物相容性
-composite materials	复合材料 100
-drug delivery system material	药物释放系统材料 384
-glass ionomer cements	玻璃离子粘固剂 247
-membranes	膜 139ff
-sensor implants	传感器植入体 330ff
-vascular graft materials	血管移植材料 149
biocompatibility enhancement,surface treatment	生物相容性增强作用,表面处理 332ff
biodegradability	生物降解性
-medical adhesives	医用粘接剂 288
-composite bone cement	复合骨水泥 86
-matrix devices,drug release systems	基质装置,药物释放系统 380
biodegradation,polymers	生物降解,聚合物 16f
bioerodible matrices,drug release devices	生物吸收性基质,药物释放装置 403ff
biofouling	生物污损 337
biofunctionality	生物功能性 3~11
bioglass	生物玻璃
-bone response	骨反应 279
-joint replacement materials	关节替代材料 35
biological activity,collagen-GAG matrices	生物活性,胶原-糖胺聚糖基质 195ff
biological derivatization	生物衍生 334
biological response,implants	生物反应,植入体 34
biological surface modifications	生物表面改进 333
biologically induced surface reactions	生物诱导表面反应 56
biomaterials	生物材料 13,133~178
-bone response	骨反应 274ff
-functional requirements	功能性要求 5ff
biomechanical factors,bone response to implants	生物力学要素,植入体的骨反应 281
Biomer	
-matrix drug release devices	基质药物释放装置 402
-vascular grafts	血管移植材料 156
Biostator Glucose Controller	Biostator 葡萄糖控制器 169
bis-biguanide	双缩二胍 298
bis-GMA	双 GMA(甲基丙烯酸乙二醇酯) 86,217,222

blade vent dental implants	多孔牙植入体 267
blood clotting, biomaterials	血液凝固,生物材料 13
blood coagulation	血液凝固 116f
blood compatibility see: hemocompatibility	血液相容性,见:血相容性
blood flow, mechanical aspects	血流量,力学因素 120f
blood flow control	血流量控制 6
blood-gas exchangers	血-气交换器 143ff
blood pH measurement, in vivo	血液 pH 值测定,体内 338
blood platelet aggregation, collagen fibers	血小板凝集,胶原纤维 192
blood-wall interactions	血液-管壁相互作用 120
bond strength, dental adhesives	粘合强度,牙粘合剂 293
bonding	粘合(结合,键合)
-bioactive materials to bone	生物活性材料至骨骼 279
-glass-like materials to metals	类玻璃材料至金属 439
bonding systems, dentin	粘合系统,牙质 299
bone cements	骨水泥 72ff
bone-implant interfaces, oral surgery	骨-植入体界面,口腔外科 277f
bone loss, jaw	骨损耗,颌(颚) 269
bone-particle impregnated cements	骨颗粒件注入水泥 84
bone regeneration	骨再生 25
bone replacement materials	骨替代材料 6,29~109
borosilicate glass, dental porcelain	硼硅酸盐玻璃,牙瓷质 431
Branemark implant system	Branemark 植入系统 266
brittle second phase, reinforced PMMA	脆性第二相,增强 PMMA 83
BSA (bovine serum albumin)	牛血清白蛋白 395
bubble oxygenators	气泡式氧发生器 143
n-butyl methacrylate monomer	n 丁基异丁烯酸单体 85
cadaver grafts	尸体移植 151
caffeine, drug delivery systems	咖啡因,药物释放系统 399
calcification	钙化作用
-pump bladders	泵式膀胱 164
-tubular prostheses	管状假体 157
calcium deposits, contact lens spoilation	钙沉积,接触镜损坏 422
calcium phosphate ceramics	磷酸钙陶瓷 66f
-bone substitute material	骨替代材料 280
-periodontal surgery	牙周外科 271
camphoroquinone (CQ)	樟脑醌(CQ) 221
cancellous bone grafts	松骨质移植 274
capacitive charge transfer, implantable electrodes	电容电荷转移,可植入电极 352
capacitor electrodes, materials	电容器电极,材料 358
capsule formation, extravascular implants	胶囊形成,血管外植入体 174
carbon	碳

-cardiovascular applications 心血管系统应用 160

-implantable electrode materials 可植入电极材料 359

total joint replacement material 全关节替代材料 59

carbon fiber reinforced carbon, total joint replacement 碳纤维增强碳,全关节替代 93

carbon fiber reinforced polyethylene 碳纤维增强聚乙烯 91

carbon fibers 碳纤维

-ligament repair 韧带修复 24

-PMMA composites PMMA 复合材料 81

Carbopol Carbopol(聚羧乙烯) 389

carboxyvinyl polymers 羧乙烯基聚合物 386

cardiac assist devices 心脏辅助装置 161ff

cardiac pacemakers 心脏起搏器 166f,348

-encapsulations 胶囊 362

-functional requirements 功能性要求 7

cardiac valves 贲门瓣

-prostheses 修复术(假体) 6,157

-fracture 断裂 10

-replacement 替代 113,157

Cardiothane

-intraaortic ballon pump 动脉内气球泵 165

-vascular grafts 血管移植 156

cardiovascular system 心血管系统

-materials 材料 111~130

prostheses 修复术(假体) 148ff

carrier systems, drug delivery 载体系统,药物释放 382

castable glass systems 可铸造玻璃系统 434

casting, precision 铸造(铸缩、流延、铸件),精密 446

cataract surgery, intraocular lenses 白内障外科,人工晶状体 425

catheters, coating 导管,涂料,涂层 126

cell attachment, biomaterial surfaces 细胞附着,生物材料表面 19

cell-matrix interactions 细胞-基质相互作用 203

cell membrane, electrical stimulation 细胞膜,电刺激作用 350

cellulose acetate, drug delivery systems 醋酸纤维素,药物释放系统 390

cellulose acetate butyrate, rigid lenses 醋酸丁酸纤维素,刚性透镜 420

cellulose based polymers, drug delivery systems 纤维素类聚合物,药物释放系统 389

cellulosic membranes, hemodialysis 纤维素膜,血液透析 136

cemented total joint replacements 粘合性全关节替代 36f

cementless total joint replacements 非粘合性全关节替代 37f

cements 粘固剂,水泥,水门汀

-glass ionomer, composition 玻璃离子组分 235ff

polycarboxylate 聚羧酸 292

-polymerizable 可聚合的 229

centrifugation, PMMA preparation 离心,PMMA 制备 80

ceramic composites	陶瓷复合材料
-dental restorative	牙修复剂 215ff
-total joint replacement	全关节替代 93
ceramic/glass encapsulation	陶瓷/玻璃包封 365
ceramics	陶瓷
-bone response	骨反应 278
prosthodontic materials	口腔修复材料 431
total joint replacement materials	全关节替代材料 35,58ff
Cervital	Cervital,64
charge injection,implantable electrodes	电荷注入、可植入电极 352ff
charge transfer,surface area	电荷转移,表面区域 353
charge transfer characteristics,implantable electrodes	电荷转移特性、可植入电极 358
chemical alloying,Ti-6Al—4V	化学合金化,Ti-6Al-4V 44
chemical bonding,carbon fibers	化学键合,碳纤维 99
chemical degradation,polymer/ceramic composites	化学降解,聚合物/陶瓷复合材料 233
chemical derivatization	化学衍生作用 333
chemical modifications,PMMA	化学修饰,PMMA 85f
chemical properties,noble dental alloys	化学特性,牙贵金属合金 445
chemical stability,bioactive ceramics	化学稳定性,生物活性陶瓷 71
chemical vapor deposition(CVD),carbon fiber reinforced carbon	化学气相沉积法,碳纤维增强碳 94
chemically sensitive field effect transistors,implantable	化学敏感性场效应晶体管,可植入的 329,360
chemotaxis	趋化性 21
chemotherapy,drug delivery systems	化学疗法,药物释放系统 384
chlorpromazine	氯丙嗪 389
chondroitin 6-sulfate	6-硫酸软骨素 185
chopped fiber composites	短纤维复合材料 96
chromium content,stainless steels	铬含量,不锈钢 40
closed loop system,artificial pancreas	闭环体系,人工胰 169f
club sandwich type blood-gas exchange devices	三层(夹心型)血-气交换装置 144
Co-Cr alloys	钴-铬合金
-corrosion	腐蚀 15
-mechanical properties	力学特性,机械性能 46
Co Cr-Mo alloys	钴-铬-钼合金
bone respone	骨反应 278
-porous coated,fatigue strength	多孔涂层,疲劳强度 51
Co-Cr-Mo-Ni alloys,implantable electrode materials	钴-铬-钼-镍合金,可植入电极材料 357
coated Co-Cr Mo alloys,implant materials	涂层钴-铬-钼合金,植人材料 45
coated metals,porous	多孔涂层金属 50f
coatings	涂料(涂层)
bioceramic	生物陶瓷 72
-calcium phosphate	磷酸钙 68

catheters, inner surfaces 导管,内表面 126
hydroxyapatite 羟基磷灰石 280
-implants 植入体 33
mechanical valve prostheses 机械瓣膜修复术 161
-polymeric see: polymeric encapsulation 聚合物的,见:聚合物包囊
-porous 多孔的 279
-vascular grafts 血管移植 154
cobalt base alloys, implant materials 钴基合金,植入材料 38,41f
cold isostatic pressing 冷等静压 62
collagen 胶原 21,128,182
grafts 移植 152
structural order 结构层次 191
collagen GAG copolymers 胶原-糖胺聚糖共聚物 185ff
composite pastes, rheology 复合膏,流变学 218f
composite resins, polymerization kinetics 复合树脂、聚合动力学 225
composites 复合材料
-bioactive ceramics 生物活性陶瓷 70
-dental materials 牙科材料 214
-joint replacement materials 关节替代材料 35,92ff
-PMMA 聚甲基丙烯酸甲酯 81
compressive properties, bone cements 压缩特性,骨水泥 75
compressive strength, composite materials 压缩强度,复合材料 98
constant rate pumps, artificial pancreas 恒速率泵,人工胰 168
contact lenses 接触镜 419ff
-cleaning 清洗 422
functional requirements 功能要求 7
contact phase proteins 接触相蛋白质 116
contraction, skin wound 感染,皮肤创伤 199f
conversion, degree, polymer/ceramic composites 转变程度,聚合物/陶瓷复合材料 221
copolymerization 共聚合作用 452
graft 移植 334
cornea 角膜 417
corneal contact lenses 角膜接触镜 420
corneal damage, contact lenses 角膜损伤,接触镜 422
corneal endothelium, tissue reactions to intraocular lenses 角膜内皮,人工晶状体的组织反应 424
coronary arteries, replacement 冠状动脉,替代 113
corrosion 腐蚀
-electrodes, living tissue 电极,活体组织 354.357
-dental amalgams 牙汞合金 253
-metal implants 金属植入体 54ff
bone response 骨反应 278
stainless steel implants 不锈钢植入体 39f
corrosive body environments 腐蚀性体环境 14

cortical bone, Young's modulus 皮质骨,杨氏模量 6
cortical bone grafts 皮质骨移植 274
cortisol, membrane diffusion 皮质醇,膜扩散 387
cortisone, drug delivery systems 可的松,药物释放系统 388
crack initiation 裂缝发生
-acrylic bone cements 丙烯酸骨水泥 81
-metal implants 金属植入体 46
craniofacial abnormalities 颅面异常 273
craniofacial surgery 颅面外科 261
creep 蠕变
-bone cements 骨水泥 75
-dental amalgams 牙汞合金 252
critical surface tension, polymers 临界表面张力,聚合物 320
cross-linking kinetics, collagen 交联动力学,胶原 187
crowns, prosthodontic materials 冠,口腔修复材料 441
crystallization, glasses 结晶作用,玻璃 433
Cuprophan, dialysis Cuprophan,透析 136
cure depth, dental composite materials 治疗深度,牙复合材料 223
cyanoacrylate glues α-氰基丙烯酸酯粘合剂 291f
cyclic tensile strain, bone cements 循环拉伸应变,骨水泥 77
cyclic voltammetry 循环伏安测量术 352
cyclopropane, membrane diffusion 环丙烷,膜扩散 386
cylindrical endosseous dental implant 圆柱状内植牙植入体 264ff
cytapheresis 细胞去除法 142

Dacron, vascular grafts Dacron,血管移植物 152
Debye length, blood vessel surface characteristics 德拜长度,血管表面特性 122
defibrillator, implantable 除纤颤器,可植入的 348,366
degradation processes 降解过程 14ff
-collagen-GAG matrices 胶原-糖胺聚糖基质 197
-dental amalgams 牙汞合金 253
delamination failure criteria 剥离失败标准 98
dental adhesives 牙粘合剂 292ff
dental alloys 牙合金 442
-amalgams 汞合金 248ff
dental implants 牙植入体 263
-long term stability 长期稳定性 12
-tissue response 组织反应 276
dental materials 牙材料
-fabrication requirements 生产要求 9
-stainless steels 不锈钢 39
-porcelain, chemical composition 烤瓷,化学组成 432
dental restorative materials 牙修复材料 209—258

wear resistance 磨损阻抗 6
dentin 牙质
-adhesive composite restoration 粘合复合材料修复 297f
-bond strength 粘合强度 293
derivatization 衍生
-biological 生物的 334
-chemical 化学的 333
derivatized cellulose 衍生纤维素 138
dermis 真皮
-artificial see also:skin 人工的,又见:皮肤 202
desmosomes 桥粒 201
dextromethorphan HBr 右旋美沙芬 HBr 398
diabetic retinopathy 糖尿病患者的视网膜病 425
diatomaceus earth,drug delivery systems 硅藻土,药物释放系统 395
dichloropara-xylylene,encapsulation materials 对苯二甲基二氯,包封材料 364
diffusion controlled drug release systems 扩散控制的药物释放系统 384
diffusivity,drugs 扩散系数,药物 377,381,385
dihydroxyethyl-p-toluidine(DHEPTI) 二羟乙基-p-甲苯胺 220
dimethacrylate monomers 二异丁烯酸单体 217
dimethacrylate resin matrix 二异丁烯酸树脂基质 222
dimethl-p-toluidine(DMPTI) 二甲基-β 甲苯胺 221
dimethylaminoethyl-methacrylate(DMAEMA) 二甲氨乙基 异丁烯酸 221
dissolution,glass ionomer cements 溶解,玻璃离子粘固剂 238
DMTA(dynamic mechanical thermal analysis) 动态热机械分析 240
draw-brazed strand(DBS) 拉制铜焊的导线束 366
drug delivery control 药物释放控制 5,8
drug delivery systems 药物释放系统 373~413
drug infusion pumps,implantable 药物输注泵,可植入的 349
DSC(differential scanning calorimetry) 差示扫描量热法 221
DTA(differential thermal analysis) 差热分析 434
dual-cure polyelectrolyte systems 双重固化的高分子电解质系统 237
ductile second phase,reinforced PMMA 延性的第二相,增强 PMMA 83
ductility,Co-Cr alloys 延性,Co-Cr 合金 46
duplex stainless steels,implant materials 复式不锈钢,植入材料 40
durability,cardiac valve prostheses 耐久性,心血管修复术 159
dynamic loading,ceramic/metal interface 动态负载,陶瓷/合金界面 72

edentulousness 无牙 266
EDTA(ethylenediaminetetraacetic acid) 乙二胺四乙酸 298
HEDP(disodium 1-hydroxyethylidene diphosphoric acid) 1-羟基亚乙基二膦酸二钠 396
elastic compliance,polymer/ceramic composites 弹性柔度,聚合物/陶瓷复合材料 228
elastic modulus,fiber reinforced composites 弹性模量,纤维增强复合材料 96
elastic properties,implants 弹性特性,植入体 34

elastic stability,polymer/ceramic composites 弹性稳定性,聚合物/陶瓷复合材料 230
elasticity theory,rubber 弹性理论,橡胶 189
electrical behavior,glass ionomer cements 电行为,玻璃离子粘固剂 245
electrical parameters,cardiovasvular system 电参数,心血管系统 122
electrical properties,encapsulation materials 电特性,包封材料 361
electrical stimulation 电刺激 7
-physiological basis 生理学基础 350f
electrically charged tubes,nerve regeneration 充电管,神经再生 172
electrochemical properties,metal implants 电化学特性,金属植入体 54f
electrode corrosion,living tissue 电极腐蚀,活组织 354
electrode lead,cardiac pacemaker 电极导线、心脏起搏器 348
electrode materials,implantable 电极材料,可植入的 354ff
electrodes, implantable 电极,可植入的 345～372
electron paramagnetic resonance(EPR) 电子顺磁共振(EPR) 74
electronic implants 电植入体 368f
electronic technology,pacemakers 电子技术,起搏器 167
electrophoretic deposition,calcium phosphate powders 电泳沉积,磷酸钙粉末 69
Elgiloy,implantable electrode materials Elgiloy,可植入电极材料 357,366
embolic complications 血栓并发症
-cardiovascular prostheses 心血管修复术 148
-total artificial heart 全人工心脏 164
enamel 釉质 214
-adhesive composite restorations 粘合复合材料修复 296
-bond strength 粘合强度 293
encapsulants,polymeric 包封材料,聚合的 303～343
encapsulation materials 包封材料 360ff
endocrine tissue,polymer-encapsulated 内分泌组织,聚合物包囊的 173
endothelialized materials 内皮化材料 128
enzyme-catalyzed hydrolysis 酶催化水解 16
ephedrine HCl, matrix drug release devices 盐酸麻黄素,基质药物释放装置 398
epidermis 表皮 181
epoxy 环氧的 308
-ChemFET encapsulation ChemFET 包封囊 329
-encapsulation materials 包封材料 364
-pacemaker encapsulation 起搏器包封 361
-total joint replacement 全关节替代 93
erosion,glass ionomer cements 腐蚀,玻璃离子粘固剂 245f
Estane,matrix drug release devices Estane,基质药物释放装置 401
estradiol,membrane diffusion 雌二醇,膜扩散 387
etching,enamel 蚀刻,釉质 296
ether,membrane diffusion 醚,膜扩散 386
ethyl-p-aminobenzoate,membrane diffusion 乙基对氨基苯甲酸,膜扩散 386
ethylcellulose durg delivery systems 乙基纤维素,药物释放系统 389

ethynodiol diacetate, drug delivery systems	炔诺醇二乙酸酯,药物释放系统 394
EVA(ethylene-vinyl acetate)	乙烯-乙烯基乙酸 389ff
EVAL, synthetic membranes	EVAL,合成膜 138
expanded polytetrafluoroethylene(ePTFE)	膨体聚四氟乙烯 155
explants, vitreoretinal surgery	外植体,透明视网膜外科 425
extinction coefficient, polymer/ceramic composites	消光系数,聚合物/陶瓷复合材料 224
extracapsular cataract extraction	白内障囊外摘除术 425
extracellular matrix(ECM), biologically active analogs	细胞外基质,生物活性类似物 179～208
extracorporeal oxygenators	体外氧发生器 143ff
extravascular implants, bioartificial	血管外植入体,生物人工的 173
eye	眼睛 417
F-60	氟-60,139
facial skeleton, reconstructive procedures	面骨架,重建 262
factor VIII	VIII因子 290
failure	失效
-biomaterials	生物材料 10f
-cemented total joint replacements	全关节水泥替代材料 37
-composite materials	复合材料 98
-pacemaker electrode leads	起搏器电极导线 366
faradaic charge transfer, implantable electrodes	感应电荷转移,可植入电极 352
fatigue	疲劳
-bone cements	骨水泥 76f
-polymer/ceramic composites	聚合物/陶瓷复合材料 234
-porous coated metals	多孔涂层金属 56f
-static, dental ceramics	静态的,牙陶瓷 438
fatigue strength	疲劳强度
-metal implants	金属植入体 46
-Ti 6Al-4V	Ti-6Al-4V,49
feldspathic glasses, dental porcelain	长石质玻璃,牙烤瓷 431
femoral head, frictional torque	股骨头,摩擦扭矩 90
femoral stem	股骨干 91
-fatigue failure	疲劳失效 11
femoropopliteal artery replacement	股腘动脉替代 116
fiber buckling, composite materials	纤维弯曲,复合材料 98
fiber distribution technique, PMMA reinforcement	纤维分散技术,PMMA增强 84
fiber reinforced plastics, total joint replacement	纤维增强塑料,全关节替代 93
fibers, carbon, implantable electrode materials	纤维,碳,可植入电极材料 359
fibrin adhesives	纤维蛋白粘合剂 289ff
fibrin deposition	纤维蛋白沉积 124
fibrin glue, applications	纤维蛋白胶体,应用 291
fibrinogen	纤维蛋白原 290
fibrinolysis	纤维蛋白溶解作用 127

fibroblasts	成纤维细胞 20
fibrous encapsulation,implants	纤维包囊,植入体 274
field effect transistors(FET),encapsulation	场效应晶体管(FET),包封 329,338
fillers,luting agents	填料,粘接剂 295
film oxygenators	膜式氧发生器 143
films,iridium oxide	膜,氧化铱 356
fixation improvements,cemented total joint replacement	固定改进,全关节水泥替代 37
fixed prosthodontics	固定牙修复术 429—455
fluid transport behavior,polymer/ceramic composites	流体输运行为,聚合物/陶瓷复合材料 233
fluoride release,glass ionomer cements	氟化物释放,玻璃离子粘固剂 247
fluorinated ethylene propylene(FEP)	氟化乙烯丙烯(FEP)
-encapsulation	包封 364
-vascular grafts	血管移植物 156
fluorocarbons,encapsulation materials	氟碳物,包封材料 364
FNS(functional neuromuscular stimulation)	功能性神经肌肉刺激 348
foreign body reaction	异体反应 23
fracture,polymer/ceramic composites	骨折,聚合物/陶瓷复合材料 234
fracture mechanics,ceramics	骨折力学,陶瓷 63
fracture plates,mandibular	骨折板,下颌的 273
fracture toughness	骨折强度
bone cements	骨水泥 76
dental biomaterials	牙生物材料 438
-dental ceramic materials	牙陶瓷材料 435
luting cements	粘接水泥 296
-polymer materials	聚合物材料 450
-polymer/ceramic composites	聚合物/陶瓷复合材料 228
freeze drying,drug release devices	冷冻干燥,药物释放装置 404
friction characteristics,polyethylene	摩擦特性,聚乙烯 88
frustrated phagocytosis	无效吞噬作用 23
GAG(glycosaminoglycans)	糖胺聚糖 181
Gambrane,dialysis	Gambrane,透析 138
gas permeability,contact lenses	气体渗透性,接触镜 421f
gelatin	明胶 186
gelatinized collagen,tensile behavior	明胶化胶原,拉伸行为 190
gelation,glass ionomer cements	胶凝作用,玻璃离子粘固剂 238
glass-ceramic implants,bone response	玻璃陶瓷植入体,骨反应 279
glass implants,bone response	玻璃植入体,骨反应 279
glass ionomers	玻璃离子
-cements(GIC)	粘固剂(GIC) 235ff
-dental adhesives	牙粘合剂 292f
glass powders,glass ionomer cements	玻璃粉,玻璃离子粘固剂 242,244
glass substrates,silane treated	玻璃基底基质,硅处理 323

glass systems, castable 玻璃系统，可铸造的(可铸塑的) 434
glass transition temperature 玻璃化转变温度
PBMA 聚甲基丙烯酸丁酯，86
--polymers 聚合物 385,452
glasses 玻璃
-bioactive 生物活性 64f,70
prosthodontic materials 口腔修复材料 431ff
glassy carbon 玻璃碳
-implant material 植入材料 59
-prosthetic valves 修复瓣膜 161
glassy cellulose materials, dialysis 玻璃纤维素材料，透析 138
glucose control 葡萄糖控制 168f
glucose electrode 葡萄糖电极 332
glues 粘接剂
-cyanoacrylate 氰基丙烯酸酯 291
-fibrin 纤维蛋白 290
glutaraldehyde 戊二醛 188
glycolic acid, copolymers 乙醇酸，共聚物 406
glycoproteins, extracellular matrix 糖蛋白，细胞外基质 181
gold 金
-implantable electrode materials 可植入电极材料 355
-medical applications 医学应用 14
gold alloys, prosthodontic materials 金合金，口腔修复材料 442f
Gore-Tex, vascular grafts Gore Tex，血管移植物 155
graft copolymerization 接枝共聚 334
graft surface modifications 移植表面改进 157
grafting 接枝 186
grafts, vascular 移植物，血管 148ff
granulation tissue 肉芽组织 23
grouting materials, polymers 胶泥材料，聚合物 72ff
growth factor, insoluble 生长因子，不溶的 205
guided tissue regeneration 引导组织再生 271

Hageman factor Hageman因子 116
halothane, membrane diffusion 氟烷，膜扩散 386
haptic 触角的 423
HDPE(high density polyethylene)implants 高密度聚乙烯植入体 87
heart, total artificial(TAH) 全人工心脏 163
heart pacemaker see: cardiac pacemaker 心脏起搏器
heart valves see: cardiac valves 心脏瓣膜
heat treatments, Ti-Al-4V 热处理，Ti-6Al-4V 43
hemocompatibility 血液相容性
cardiac valve prostheses 心脏瓣膜修复术 159

cardiovascular materials 心血管材料 115ff,125ff
-in vivo sensors 体内传感器 339
-oxygenator membranes 氧发生器膜 144
-sensor encapsulants 传感器包封 310
vascular biomaterials 血管生物材料 149
-vascular prostheses 血管修复术 148
hemodialysis 血液透析 135
Hemophan membrane Hemophan 膜 138
heparin 肝素 335
heparin attachment,intraocular lenses 肝素附着,人工晶状体 424
heparinized materials 肝素化材料 126
hermeticity,polymeric encapsulants 密封性,聚合物包封 324ff
high copper amalgams 高铜汞合金 249f
high cycle fatigue strength 高循环疲劳强度 49
high flux membranes 高流动性膜 141
high strength carbon fibers 高强度碳纤维 94
high strength metals,bone replacement 高强度金属,骨替代 6
hipg temperature sintering,porous surface coatings 高温烘结,多孔表面涂层 279
HIP(hot isostatic pressing),Co-Cr alloys 热静等压,Co-Cr 合金 48
hip prosthesis,coating 髋部修复术,涂层(涂料) 72
hip replacement 髋部替代 33,95
hip simulator,wear measurements 髋部模拟器,磨损测量 89
hirudin 水蛭素 127
histological data,skin wounds 组织学数据,皮肤创伤 201
hollow cylinders,dental implants 空心圆柱体,牙植入体 265
hollow fibers,microporous 中孔纤维,微孔的 146
homogeneous biodegradation,drug delivery systems 均-生物降解,药物释放系统 381
homografts,venous 同种移植,静脉的 113
host response 宿主反应 18ff
-biomaterials 生物材料 14
-bone implants 骨植入体 274ff
implanted sensors 植入传感器 330f,336
hybrid artificial organs 人工杂化器官 126,134
hybrid artificial pancreas 人工杂化胰 170
hydration,glass ionomer cements 水化作用,玻璃离子粘固剂 245f
hydrocortisone sodium succinate,drug delivery systems 皮质醇琥珀酸钠,药物释放系统 397
hydrogel soft lenses 水凝胶软透镜 419
hydrogels 水凝胶
-bioerodible membranes 生物腐蚀膜 408f
drug delivery systems 药物释放系统 391
-matrix drug release devices 基质药物释放装置 397ff
hydrogen-alloying treatments,Ti-6Al-4V 氢合金化处理,Ti-6Al-4V 44,48
hydrogen electrode,reversible 氢电极,可逆的 355

hydrogen peroxide,corrosion 过氧化氢,腐蚀 15
hydrolysis 水解作用
-enzyme-catalyzed 酶催化的 16
-polymers 聚合物、高分子 15f
hydrolytic instability,polymer/ceramic composites 水解不稳定性,聚合物/陶瓷复合材料 233
hydrolytic stability,bonds to dentin 水解稳定性,牙质粘接 299
hydrophilic active agents 亲水性活性物质 392
hydrophilic steroids,membrane diffusion 亲水性类固醇,膜扩散 388
hydrophilic synthetic polymers 亲水性合成聚合物 138
hydrophobic active agents,drug delivery systems 疏水性活性物质,药物释放系统 392
hydrophobic dialysis membranes 疏水性透析膜 141
hydroxyapatite(HA) 羟基磷灰石 25,67
-bone response 骨反应 280
-mandible reconstruction 下颌骨重建 270
-periodontal surgery 牙周外科 271
hydroxyethylmethacrylate,polymerized see:pHEMA 羟乙基异丁烯酸,聚合化的,见:pHEMA

immobilized enzymes,layers 固定化酶,层 170
immunogenicity,drug delivery materials 免疫原性,药物释放材料 384
immunoisolating devices 免疫分离装置 173
implant materials 植入材料 33
implantable electronic devices 可植入电子装置 345～372
implantable oxygenators 可植入氧发生器 147
implantable sensors 可值入传感器 303～343
implanted drug delivery systems 植入的药物释放系统 383
impotence treatment 阳萎治疗 142
Impra,vascular grafts Impra,血管移植 155
inert biomaterials 惰性生物材料 13
inert ceramics 惰性陶瓷 58
-bone response 骨反应 278
inflammation 炎症 20
inflammatory response,blood coagulation 炎症反应,血液凝固 116
Infusaid pump Infusaid 泵 168
inhibition model 抑制模型 226
injection,drug delivery systems 注射,药物释放系统 383
inorganic passivation layer 无机钝化层 327
insulin,matrix drug release devices 胰岛素,基质药物释放装置 397
insulin pumps,programmable 胰岛素泵,可程控的 168
interchain amide condensation 链间酰胺浓缩 187
interdendritic carbides,Co-Cr-Mo alloys 枝晶间碳化物,Co-Cr-Mo 合金 42
interdental wiring 牙间缠绕金属丝固定 273
interfacial bond strength,fiber/matrix 界面结合强度,纤维/基质 99
interfacial reactions,implants 界面反应,植入体 18f,22

interfacial shear strength,total joint replacements 界面剪切强度,全关节替代 38
intergranular corrosion,orthopaedic implants 颗粒间腐蚀作用,矫性植入体 11
interleukin-2 白介素 2 22
Intoss anchor implant system Intoss 支架植入系统 267
intraaortic balloon pump(IABP) 动脉内气球泵 162
intraocular lenses(IOL) 人工晶状体 423ff
intravascular implants,bioartificial 血管内植入体,人工生物的 173
intravenous oxygenators(IVOX) 静脉内氧发生器 147
ion-beam sputter deposition,calcium phosphate powders 离子溅射沉积,磷酸钙粉末 69
ion selective fiele effect transistor(ISFET) 离子选择性场效应晶体管 329
iridium oxide ,implantable electrode materials 氧化铱,可植入电极材料 356
irreversible faradaic charge transfer 不可逆法拉第电荷转移 352
isoelastic femoral stem 等弹性股骨柄 91
isoelastic prostheses 等弹性假体 92
isotropic carbon,implant material 各向同性碳,植入材料 59
ITI hollow cylinder ITI 空心圆柱体 265

joint prostheses 关节修复术
-articulation 关节 6
-lifetime 寿命 12
-materials 材料 29～109
-mechanical properties 力学特性,机械性能 46

kallikrein 激肽释放酶 116
Kapton 308,316
keratinocytes 角质上皮细胞 201
Kevlar fibers Kevlar 纤维 94
kidney,artificial 肾,人工的 115,134ff
kidney,dialyzer 肾脏透析器 135
knee components,polyethylene 膝组成,聚乙烯 89
knitted polyesters, vascular surgery 网织聚酯,血管外科 128
Knoop microhardness(KHN),dental restorative materials Knoop 微硬度,牙修复材料 221
Krieger-Docherty equation Krieger-Docherty 方程 218

lactic acid,copolymers 乳酸,共聚物 406
lambert law 朗伯定律 224
laminated composites 分层复合材料 95
Langerhans islets Langerhans 胰岛 170,173
Langmuir-Blodgett deposition Langmuir-Blodgett 沉积 339
laser beam scattering,histological data 激光束散射,组织学数据 201
lattice water,hydroxyapatite 晶格水,羟基磷灰石 68
LDPE(low density polyethylene),implants 低密度聚乙烯,植入体 87
leaching,glass ionomer cements 冲洗,玻璃离子粘固剂 245f

lead technologies,electrical implants 铅技术,电植入体 365f
left ventricular assist devices(LVAD) 左心室辅助装置 162
lidocain HCl,matrix drug release devices 盐酸利多卡因,基质药物释放装置 400
ligament repair 韧带修复 24
light activated composite resins,polymerization 光活化复合树脂,聚合作用 225f
light activated monomers,polymerization 光激活单体,聚合作用 224
light cured glass ionomers 光固化玻璃离子粘固剂 295
light-cure-systems,polymer/ceramic composites 光固化系统,聚合物/陶瓷复合材料 221
light transmission 光传递 7
-polymer/ceramic composites 聚合物/陶瓷复合材料 223
lineal analysis,stereological analysis 线性分析,立体构象分析 194
lipase,contact lens cleaning 脂酶,接触镜清洗 422
lipophilic steroids,membrane diffusion 亲脂性类固醇,膜扩散 388
liver,artificial 肝,人工的 170
load-bearing applications,polymers 负载承受应用,聚合物 91f
local host response 宿主局部反应 19ff
long term stability 长期稳定性
-dental implants 牙植入体 12
-dental restorative material 牙修复材料 230
longevity,medical adhesives 寿命,医用粘合剂 288
lost wax casting process 失蜡铸造过程 446
low copper amalgams 低铜汞合金 248,250
low fusing porcelain,chemical composition 低熔烤瓷,化学组成 432
luting agents,dental adhesives 粘接剂,牙粘合剂 292
lymphocytes 淋巴细胞 22
lypressin,drug release 赖氨酸加压素,药物释放 405

macrodefect free cements(MDF) 无巨缺陷粘固剂 243
macrophage chemotaxis 巨噬细胞趋药性 21
maleic acid/HEMA 马来酸/HEMA 298
maleic anhydride based polymers,drug release devices 马来酸酐聚合物,药物释放装置 409
mandible,reconstruction 下颌骨,重建作用 270,272
matrix devices,drug delivery systems 基质装置,药物释放系统 379ff
matrix diffusional drug release devices 基质扩散的药物释放装置 393
matrix monomer components,polymer/ceramic composites 基质单体组成,聚合物/陶瓷复合材料 217
matrix properties,composite materials 基质特性,复合材料 97
maxillofacial surgery 下颌面外科 259~283
mechanical behavior,dental amalgams 机械性能,牙汞合金 252
mechanical cardiac valve prostheses 机械心脏瓣膜修复术 157
mechanical failure,implanted devices 机械失效,植入装置 11
mechanical modifications,acrylic bone cements 机械改进,丙烯酸骨水泥 80ff
mechanical properties 力学特性,机械性能
-bioactive ceramics 生物活性陶瓷 72

-bone cements	骨水泥　74f
-ceramic implant materials	陶瓷植入材料　60
-dental ceramics	牙陶瓷　436
-dental porcelain fused to metals	牙烤瓷熔附金属　445
-encapsulation materials	封装材料　361
-glass ionomer cements	玻璃离子粘固剂　243f
-implant metals	植入金属　46
-implantable electrode materials	可植入电极材料　357
-joint prostheses	关节修复术　33
-polyethylene	聚乙烯　88f
-polymer dental materials	聚合物牙材料　448
-polymer/ceramic composites	聚合物/陶瓷复合材料　228
-stainless steel implant materials	不锈钢植入材料　40
medical glossary XV	医学词汇　XV
medical grade epoxies	医用级环氧化合物　312
medroxyprogesterone acetate, drug delivery systems	甲孕酮(6-甲-17-羟孕酮醋酸酯),药物释放系统　394
Medtronic leads	Medtronic 导线　367
melanocytes	黑色素细胞　201
melengestrol acetate, membrane diffusion	醋酸甲烯雌醇,膜扩散　387
melting points	熔点
-dental alloys	牙合金　447
-polymers	聚合物　385
membrane bound reservoir systems, drug delivery	膜结合储备系统,药物释放　383
membrane enclosed matrices, drug delivery systems	膜包裹基质,药物释放系统　380
membrane lung	模式肺　144
membrane oxygenators	模式氧发生器　143
membranes	膜
-bioerodible	生物腐蚀性　403ff
-blood-gas exchangers	血-气交换器　143
-drug delivery systems	药物释放系统　376ff
-hemodialysis	血液透析　136ff
meperidine, drug release	啶(哌替啶),药物释放　406
mercuroscopic expansion, dental amalgams	汞膨胀,牙汞合金　253
mercury release, dental amalgams	水银释放,牙汞合金　253
metal can encapsulation, implantable	金属外壳包封,可植入的　361
metal-ceramic dental restoration	金属-陶瓷牙修复　438
metal implants, corrosion	金属植入体,腐蚀　14f
metals	金属
-mechanical valve design	机械瓣膜设计　159
-prosthodontic materials	口腔修复材料　441ff
-total joint replacement materials	全关节替代材料　35,38ff
-ventricular assisted devices	心室辅助装置　166

methadone,drug release 美沙酮,药物释放 406
methapyrilene HCl,matrix drug release devices 盐酸麦沙非林,基质药物释放装置 398
methylcatechin,matrix drug release devices 甲基儿茶酸,基质药物释放装置 400
methylcellulose,drug delivery systems 甲基纤维素,药物释放系统 389
methylmethacrylate copolymer 甲基异丁烯酸共聚物
-peiodontal surgery see also:PMMA 牙周外科,又见:PMMA 271
micaglass-ceramic system 云母-陶瓷系统 435
microencapsulation 微胶囊
-cellulose based polymers 纤维素基共聚物 389
-drug delivery systems 药物释放系统 379
microporous membranes 微孔膜 145
-drug delivery systems 药物释放系统 379
modulus of elasticity,methacrylate homopolymers 弹性模量,异丁烯酸共聚物 449,453
moisture permeability,polymers 水分渗透性,聚合物 324ff
molecular weight,polymer materials 分子量,聚合物材料 451
molybdenum content,stainless steels 钼含量,不锈钢 40
monolithic drug release devices 整体药物释放装置 394
morphine sulfates,drug delivery systems 硫酸吗啡,药物释放系统 388
morphology,materials in the cardiovascular system 形态学,心血管系统材料 121ff
MP35N
-implantable electroce materials 可植入电极材料 357,366
-mechanical properties 机械性能 47
orthopaedic implants 矫形植入体 42

naltrexone,drug release 那特松,药物释放 406
natural composite materials,dental tissue 天然复合材料,牙组织 214
nerve fiber,nonmyelinated 神经纤维,无髓(鞘)的 201
nerve guidance channels 神经导向管道 171f
nerve repair,materials 神经修复,材料 179～208
neuroma,nerve repair 神经瘤,神经修复 184
neuromuscular stimulation,functional,(FNS) 功能性,神经肌肉刺激 348
neuroprosthetics 神经修复术 349
neutrophils 嗜中性细胞
-adhesion 粘合(粘接) 124
-wound healing process 创伤愈合过程 20
nitric acid/aluminum oxalate 硝酸/草酸铝 298
nitrous oxide,membrane diffusion 一氧化二氮,膜扩散 386
nonbridging oxygen 非桥氧 432
nonmyelinated nerve fiber,dermal 无髓鞘神经纤维,皮的 201
nonporous membrane reservoir systems,drug delivery 无孔膜的储备系统,药物释放 385
nonporous polymeric membranes 无孔聚合物膜 376
nonuniform light transmission 非均一光传输 223
norgestrel,membrane diffusion 甲基炔诺酮,膜扩散 387

normal termination model 正常终止模型 225
nucleophiles,membrane materials 亲核物质,膜材料 140

occlusion,dental implants 咬合,牙植入体 263
Ocusert Ocusert,383
Omnicarbon,prosthetic valves Omnicarbon,修复瓣膜 161
open loop system,artificial pancreas 开环体系,人工胰 168
ophthalmology 眼科学 415~227
optic 视觉的 423
optical properties 光学特性
-glass ionomer cements 玻璃离子粘固剂 245
-polymer/ceramic composites 聚合物/陶瓷复合材料 231f
oral ingestion,drug delivery systems 口服,药物释放系统 383
oral surgery 口腔外科 259~283
organofunctional alkoxy silanes 有机功能的烷氧硅烷 323
orthognathic surgery 正颌外科 273
orthopaedic implants 矫形植入体
-composite materials 复合材料 92
failure 失效 11
-metal 金属 41
orthopaedic surgery,bone cements 矫形外科,骨水泥 73
osmotic controlled drug release devices 渗透压控制的药物释放装置 383
osmotic pumps 渗压泵 379,402
osteo arthritis 骨关节炎 4
osteomy procedures 骨矫形手术 273
oxprenolol HCl,matrix drug release devices 盐酸心得平,基质药物释放装置 398
oxygen permeability,contact lenses 氧渗透性,接触镜 421
oxygenators 氧发生器 143ff
oxyphenbutazone,membrane diffusion 羟基保泰松,膜扩散 389

pacemakers,cardic see:cardiac pacemakers 起搏器,心脏的,见:心脏起搏器
pancreas,artificial 胰,人工的 168ff
parathyroid tissue,polymer encapsulation 甲状旁腺组织,聚合物包囊 173
particulate material formation,metal implants 颗粒物质形成,金属植入体 55f
Parylene 309,317
-encapsulation materials 包封材料 364
passivation layer,inorganic 钝化层,无机的 327
passive corrosion rate,titanium 被动腐蚀速率,钛 15
PCL(poly-epsilon-caprolactone),drug release devices 聚 ε-己内酯,药物释放装置 408
Pd-Ag alloys,prosthodontic materials Pd-Ag 合金,口腔修复材料 443
Pd-Cu alloys,prosthodontic materials Pd-Cu 合金,口腔修复材料 443
PDGF(platelet-derived growth factor) 血小板衍生生长因子 205
PDMS(polydimethylsiloxane) 聚二甲基硅氧烷 312,386

-contact lenses	接触镜 420
-cured	固化的 309
-drug delivery systems	药物释放系统 384
-matrix release device	基质释放装置 394
-Q7-4840	Q7-4840,395
Pellethane	Pellethane,
-lead insulation	导线绝缘 167
vascular grafts	血管移植 156
penile prostheses	阴茎假体 142
PEO/PPO/PEO triblock systems,matrix drug release devices	PEO/PPO/PEO 三体系统,基质药物释放装置 401
percutaneous leads	经皮导线 367
perfluoropolyether,contact lenses	高氟聚醚,接触镜 420
Pericarbon,prosthetic valves	Pericarbon,修复瓣膜 161
periodontal membrane	牙周膜 263
periodontal surgery	牙周外科 261,270f
peritoneal dialysis	腹膜透析 134
permeability,entubulating membranes,nerve regeneration	通透性,管化膜,神经再生 171
PEU(polyether urethane)	聚氨基甲酸乙酯乙醚 23
-drug delivery systems	药物释放系统 393,401
PEUU(polyether urethaneurea)	聚尿素氨基甲酸乙酯乙醚 129
PGA(polyglycolic acid),drug release devices	聚乙醇酸,药物释放装置 403
pH sensitive field effect transistor(pHFET)	pH 敏感性场效应晶体管 338
phagocytic cells,wound healing process	吞噬细胞,创伤愈合过程 20
phagocytosis,frustrated	吞噬作用,无效的 23
pHEMA(polyhydroxy-ethyl-methacrylate)	聚羟乙基异丁烯酸 391,397
-contact lenses	接触镜 419
phenylphrin HCl,matrix drug release systems	盐酸苯肾上腺素,基质药物释放系统 397
photoactivation processes,polymer/ceramic composites	光激活过程,聚合物/陶瓷复合材料 224
photosensitizers,radiation absorbability	光敏剂,辐射吸收能力 224
phrenic nerve stimulator	膈神经刺激因子 349
physical properties	物理特性,又见:机械性能
-bioactive ceramics	生物活性陶瓷 71
dental amalgams	牙汞合金 251f
-polymethylmethacylate see also:mechanical properties	聚甲基异丁烯酸 又见:机械性能 73f
physicochemical processing,copolymer matrices	物理化学处理,共聚物基质 189ff
physicochemical surface modifications	物理化学表面改进 333
pituitary tissue,polymer encapsulation	垂体组织,聚合物包囊 173
PLA(polylactic acid),drug release devices	聚乳酸,药物释放装置 404
plasma glow discharge	等离子体辉光放电 334
plasma protein adsorption	血浆蛋白吸附 124
plasma spraying,calcium phosphate coatings	等离子体喷注,磷酸钙涂层 69
plasma spraying techniques	等离子体喷注技术 279

plasmapheresis	血浆除去法 142
plasminogen activation	血纤维蛋白溶酶原活化 127
plasmiongen activator inhibitor 1(PAI 1)	血纤维蛋白溶酶原活化抑制物 125
plasticizer, denta. prosthodonics	塑化剂,牙修复术 453
platelet adhesion	血小板粘附 123
platelet aggregation inhibiting materials	血小板凝集抑制材料 127
platelet deposition	血小板沉积 124
platinum, medical applications	铂,医学应用 14
platinum alloys	铂合金
-implantable electrode materials	可植入电极材料 354f
-pacemaker	起搏器 167
platinum electrode, cyclic voltammogram	铂电极,循环伏安测量术 353
Pluronic F-127 gel, matrix drug release devices	Pluronic F-127 胶,基质药物释放装置 400
PMMA(polymethylmethacrylate)	聚甲基乙丁烯酸
-bone cements	骨水泥 73ff
-contact lenses	接触镜 420
-drug delivery systems	药物释放系统 398
-hemodialysis membranes	血液透析膜 139
-intraocular lenses	人工晶状体 423
-joint replacement surgery	关节替代外科 33
lenses, tissue reactions	透镜,组织反应 425
-mechanical properties	机械性能 448
Poiseuille's law, blood flow	Poiseuille's 定律,血液 120
polyacid concentration, glass ionomer cements	多元酸浓度,玻璃离子粘固剂 244
polyacrylonitrile	聚丙烯氰 137
polyalkenoate cement	聚烯酸酯水泥 292f
polyalkylene oxides, drug delivery systems	聚氧烷烯,药物释放系统 392
polyamide	聚酰胺
hemodialysis membranes	血液透析膜 139
-mechanical properties	机械性能 448
polybutymethacrylate(PBMA)	聚甲基丙烯酸丁酯 85
polycarbonate, mechanical properties	聚碳酸酯,机械性能 449
polycarboxylate cements	聚羧酸盐粘固剂 292
polydimethylsioxane see: PDMS	聚二甲基硅氧烷,见:PDMS
polyether-co-carbonate	聚乙醚碳酸酯共聚物 137
polyethylene	聚乙烯
-matrix drug release devices	基质药物释放装置 395
-total joint replacement material	全关节替代材料 87ff
-wear debris	磨损碎片 12
polyethylene-co-vinyl alcohol hydrogel	乙烯乙烯醇共聚物水凝胶 137
polyethylene fibers, PMMA reinforcement	聚乙烯纤维,PMMA 增强 84
polyethylene glycol(PEG), drug delivery systems	聚乙二醇,药物释放系统 388,398
polyethylene oxide(PEO)	聚环氧乙烯 333

-drug delivery systems 药物释放系统 392f,399
polyethylene-terephthalate(PET) 聚对苯二甲酸乙二酯
-prosthetic valves 修复瓣膜 160
-VAD device VAD装置 165
-vascular grafts 血管移植 152ff
polyimides 聚酰亚胺 316
-encapsulation materials see also:Kapton 封装材料,又见:Kapton 364
polymer/ceramic composites,dental 聚合物/陶瓷复合材料,牙的 215ff
polymer composites 聚合物复合材料
-dental restorative materials 牙修复材料 215ff
-total joint replacement materials 全关节替代材料 93
polymer dental materials 聚合物牙材料 448ff
polymer matrices,swellable 聚合物基质,可溶胀的 382
polymeric carrier systems,drug delivery 聚合物载体系统,药物释放 383
polymeric controlled drug release 聚合控制的药物释放
-devices 装置 376f
-insulin 胰岛素 169
polymeric encapsulation 聚合物封装 303～343,362
-drug release devices 药物释放装置 402
-metal implants 金属植入体 91
polymeric membranes,nonporous 高分子膜,无孔的 376
polymerization,dental restorative materials 聚合作用,牙修复材料 220
polymerization reaction,bone cements 聚合作用,骨水泥 74
polymerization shrinkage 聚合收缩 226f
polymers 聚合物,高分子
-active agent carriers 活性物载体 382
biodegradation 生物降解 16f
-bioerodible 生物腐蚀 403
critical surface tension 临界表面张力 320
-hydrolysis 水解 15f
-joint replacement materials 关节替代材料 35
maleic anhydride based 顺丁烯二酸酐为基的 409
-orientation to polar substrates 向极性基底的定向 321
-total joint replacement 全关节替代 72ff
polymethylmethacrylate see:PMMA 聚甲基丙烯酸甲酯,见:PMMA
polymethylphenylsiloxane,drug delivery systems 聚甲基苯基硅氧烷,药物释放系统 388
polyorthoesters,drug release devices 聚原酸酯,药物释放装置 409
polypropylene 聚丙烯
-hollow fibers,oxygenators 中空纤维,氧发生器 146
-vascular grafts 血管移植 156
polysaccharides,drug delivery systems 聚多糖,药物释放系统 389
polysulfone 聚砜
-dialysis membranes 透析膜 137

-total joint replacement 全关节替代 93
polytetrafluoroethylene see:PTFE see also:Teflon 聚四氟乙烯,见:PTFE,又见:特氟隆(Teflon)
polyurethane elastomer,peritoneal catheters 聚氨酯弹性体,腹膜导管 134
polyurethane rubber 聚氨酯橡胶 308
polyurethanes 聚氨酯 314
encapsulation materials 包封材料 363
-pacemakers 起搏器 167
-pump bladders 泵式膀胱 164
vascular grafts 血管移植 158
polyxylylene 聚二甲苯 309
porcelain,prosthodontic materials 烤瓷,牙修复材料 431
pore properties,bioactive cements 多孔特性,生物活性陶瓷 71
poroplastic membranes 多孔塑料膜 390
porosity 多孔性
-implant surface 植入体表面 34
vascular prostheses 血管修复 150
porosity reduction,acrylic bone cements 孔隙率减少,丙烯酸骨水泥 80
porous coated materials,cementless total joint replacement 多孔涂层材料,非水泥全关节替代 37
porous coated metals,fatigue 多孔涂层金属,疲劳 50f
porous grafts 多孔移植体 154
porous inert ceramics,implant materials 多孔惰性陶瓷,植入材料 38
porous metals,implant materials 多孔金属,植入材料 45
porous polysulfone(PPSF),implant materials 多孔聚砜,植入材料 91
porous structures,collagen-GAG copolymers 多孔结构,胶原-糖胺聚糖共聚物 194
porous surfaces,bone ingrowth 多孔表面,骨内生 278f
posterior chamber lenses 后室透镜 425p
potassium aluminosilicate glasses 钾铝硅酸盐玻璃 433
potassium dichromate,drug delivery systems 重铬酸钾,药物释放系统 394
precision casting 精密铸造 446
preclotting,vascular grafts 预凝,血管移植体 154
precoating,metal prostheses 预涂层,金属假体 84f
prednisolone-21-acetate,drug release 强的松龙-21-乙酸盐,药物释放 404
pressure sintering,porous surfaces 加压烧结,多孔表面 45
primary structure,collagen 一级结构,胶原 191
Progestasert Progestasert,383
progesterone,membrane diffusion 孕酮,膜扩散 387
promethazine drug release 异丙嗪药物释放 406
Proplast,temporomandibular joint srurgery Proplast,颌腭关节外科 272
prostacyclin 前列环素 125
prostaglandin 前列腺素 335
-matrix drug release devices 基质药物释放装置 399
prostheses 修复

-auditory 听力的 349
-cardiovascular 心血管的 148ff
dental 牙的 262ff
-hip 髋部的 33ff
sexual 性的 142
urological 泌尿科的 134ff
prosthodontic materials 牙修复材料 429—455
protease, contact lens cleaning 蛋白酶,接触镜清洗 422
protein adsorption 蛋白质吸附 18
ptoreinaceous layer, contact lens spoilation 蛋白质层,接触镜污损 422
proximal bone resorption 近端骨重吸收 92
proxyphyline, matrix drug release devices 羟丙茶碱,基质药物释放装置 400
PTFE (polytetrafluoroethylene) 聚四氟乙烯 315
-encapsulation materials 封装材料 364
expanded, bone regeneration 扩展的,骨再生 271
-prosthetic valves 修复瓣膜 160
-tissue reaction see also: Teflon 组织反应,又见:特氟隆(Teflon) 308
pulse generator, implantable 脉冲发生器,可植入的 348
pumps, implantable 泵,可植入的 168
pumps, osmotic 泵,渗透的 379,402
PVA (polyvinyl alcohol) 聚乙烯醇 390
-matrix drug release devices 基质药物释放装置 401
PVL (poly-delta-valerolactone), drug release devices 聚 δ-戊内酯,药物释放装置 408

quartermary structure, collagen 四级结构,胶原 191
quartz glass composites 石英玻璃复合材料 219,234

radiographic failure, cemented total joint replacement 放射照片失效,水泥型全关节替代 36
radiopacity, glass ionomer cements 阻射性,玻璃离子粘固剂 245
radiopaque lanthanum fluoride 阻射性氟化镧 216
random point count, stereological analysis 随机点计数,立体构象分析 194
Rayleigh scattering Rayleigh 散射 232
Rayleigh-Gans scattering Rayleigh-Gans 散射 232
recording electrodes, implantable 记录电极,可植入的 354
regeneration matrix, wound healing 再生基质,创伤愈合 204
regeneration templates 再生模板 184
regression plot, fracture toughness 回归作图,骨折韧性 437
reinforcing agents, PMMA composites 增强剂,PMMA 复合材料 81
relaxation function, Williams-Watts 松弛作用,Williams-Watts 228
release devices, matrix diffusional 释放装置,基质扩散性 394
release exponent, drug release devices 释放指数,药物释放装置 380
release mechanisms, drug delivery 释放机制,药物释放 376ff
release systems, drugs, diffusion controlled 释放系统,药物,扩散控制的 384

removable prosthodontics 可去除的牙修复材料 429—455
renal deficiency 肾机能低下 113
repair processes, wound healing 修复过程,创伤愈合 20
reservoir devices, drug delivery systems 储存装置,药物释放系统 376f、383
resin-bonded ceramics(RBC) 树脂粘结陶瓷 214,218
resorbable ceramics, implant materials 再吸收陶瓷,植入材料 58
retina 视网膜 417
retinal problems 视网膜障碍 425
reversible faradaic charge transfer 可逆的法拉第电荷转移 352
reversible hydrogen electrode 可逆氢电极 353
revision joint replacements 校正关节替代 37
rheumatoid arthritis 风湿性关节炎 4
rigid lenses 硬质镜片 420
roughness, implant surfaces 粗糙度,植入表面 57
ruhber elasticity 橡胶弹性 189
rubber modified bone cements 橡胶改性的骨水泥 84
rubbers, pump bladders 橡胶,泵式膀胱 165
rubbery soft lenses 类橡胶软镜片 420

sandwich type blood-gas exchange devices 夹心型血-气交换器 144
saphenous vein homografts 隐静脉的静脉同体移植体 152
scaffold materials 骨骼材料 70
scar tissue 瘢痕组织 21,195
SCE(saturated calomel electrode) 饱和甘汞电极 353
sciatic nerve, regeneration 坐骨神经,再生 194,197
sclera 巩膜 417
scleral contact lenses 巩膜接触镜 420
secondary blood stream flows 次级血液流动 146
secondary curing, polymer/ceramic composites 次级治疗,聚合物/陶瓷复合材料 229
secondary structure, collagen 次级结构,胶原 191
segmented polyether urethanes 断开的聚氨基甲酸乙酯醚 393
self-cure-systems, polymer/ceramic composites 自固化系统,聚合物/陶瓷复合材料 220
self diffusion coefficient, membrane diffusion 自扩散系数,膜扩散 392
sensor encapsulations 传感器封装 303～343
sensor implants, biocompatibility 传感器植入体、生物相容性 330ff
sensor transduction, in vivo 传感器转导、体内 336ff
service life requirements, implant metals 为生命服务的要求,内植金属体 46
set glass ionomer cements, structure 系列玻璃离子粘固剂,结构 239f
setting modifiers, glass ionomer cements 固化调节剂,玻璃离子粘固剂 237
setting reactions 固化反应
-dental amalgams 牙汞合金 249
-glass ionomer cements 玻璃离子粘固剂 238
sexual prostheses 人工生殖器官 142

shear strength,bone/metal 剪切强度,骨/金属 38
shear stress,plasma protein adsorption 剪切应力,血浆蛋白质吸附 124
shrinkage vectors,polymerization 收缩矢量,聚合作用 226
silane adhesion promoters 硅烷粘合促进剂 323
Silastic see :PDMS Silastic 见:PDMS
silicon based implants,miniature 硅基植入体,缩样 368f
silicon nitride,encapsulation material 氮化硅,包封材料 362
silicon rich zones,glass surfaces 富硅层,玻璃表面 66
silicone elastomers 有机硅弹性体
penil prostheses 阴茎假体 142
-prosthetic valves 修复瓣膜 159
-tubing 管道 165
silicone fluids,detached retina treatment 有机硅液,剥离视网膜处理 426
silicone rubber 硅橡胶 309
-contact lenses 接触镜 420
-encapsulation materials 包封材料 363
silicone rubber finger joint replacement,cracking 硅橡胶指关节替代,断裂 11
silicone rubber membranes,drug delivery systems 硅橡胶膜,药物释放系统 386
silicones 硅氧烷(硅酮) 312
-pacemakers 起搏器 167
-peritoneal catheters 腹腔导管 134
siloxanyl alkyl methacrylate,contact lenses 硅氧烷基甲基丙烯酸烷酯,接触镜 420
silver cermets 银金属陶瓷 294
single composition alloys,dental amalgams 单组成合金,牙汞合金 249
single-crystal implants,dental 单晶植入体,牙的 265
single-stage implants 一步植入体 264
sintering 烧结
-calcium phosphate powders 磷酸钙粉末 69
-Co-Cr-Mo alloys Co-Cr-Mo 合金 45,51
skin,artificial 皮肤,人工的 202
skin repair,materials 皮肤修复,材料 179 208
skin wounds,healing 皮肤创伤,愈合 195
slab matrix,drug delivery systems 板式基质,药物释放系统 379
smear layer,bonding to dentin 涂层,与牙质粘合 297f
sodium chondroitin 6-sulfate 硫酸软骨素钠 187
soft lenses 软透镜 419
soft polymers,denture materials 软聚合物,牙科材料 453
soft tissue implantation,glucose electrode 软组织植入,葡萄糖电极 332
solubility,polymer/ceramic composites 溶解度,聚合物/陶瓷复合材料 233
sound transmission 声传递 8
specific gravity,dental alloys 比重,牙合金 447
spinabifida 脊柱裂 4
spine,abnormal curvature 脊柱,异常弯曲 4

spoilation, contact lenses 污损,接触镜 421f
stainless steel reinforces bioactive glasses 不锈钢增强的生物活性玻璃 70
stainless steel whiskers, PMMA reinforcement 不锈钢须,PMMA 增强 83
stainless steels 不锈钢
-hydroxyapatite coated 羟基磷灰石涂层的 280
-implantable electrode materials 可植入电极材料 357
-joint replacement materials 关节替代材料 35,39f
static fatigue, dental ceramics 静态疲劳,牙陶瓷 438
stereological analysis, collagen-GAG matrices 立体构象分析,胶原 糖胺聚糖基质 194
stiffness 劲度
-bio-inert ceramics 生物惰性陶瓷 63
-composite materials 复合材料 95
strain, shrinkage 应变,收缩 227
strength 强度
-bio-inert ceramics 生物惰性陶瓷 63
-bone cements 骨水泥 75
-Co-Cr alloys Co-Cr 合金 46
-composite materials 复合材料 95
-tensile 拉伸
--glass ionomer cements 玻璃离子粘固剂 294
--stainless steel implant materials 不锈钢植入材料 40
-vascular grafts 血管植入体 149
stress, gelatinized collagen 应力,明胶化胶原 190
stress concentrations, crack propagation 应力集中,裂缝扩展 53
stress corrosion cracking, orthopaedic implants 应力腐蚀断裂,矫形植入材料 11
stress fields 应力场
-bone response to implants 植入体的骨反应 281
-musculoskeletal system 肌肉骨骼系统 5
structure-property relations, implant metals 结构-特性相关性,植入金属 46ff
styrene, drug delivery systems 苯乙烯,药物释放系统 391
subperiosteal implants 骨膜下植入体 268
success criteria, dental implants 成功标准,牙植入体 268
sulfanilamide, drug delivery systems 磺胺,药物释放系统 388
superoxide production, metabolic activity 过氧化物产物,代谢活性 17
surface active ceramics, implant materials 表面活性陶瓷,植入材料 58
surface active materials, total joint replacement 表面活性材料,全关节替代 37
surface analysis techniques 表面分析技术 65
surface characterization, implant materials 表面表征,植入材料 56f
surface cleaning procedure, polymeric encapsulants 表面清洗程序,高分子包封材料 322
surface hardness, polymer/ceramic composites 表面硬度,聚合物/陶瓷复合材料 228
surface microhardness, polymer/ceramic composites 表面微硬度,聚合物/陶瓷复合材料 234
surface modifications, polymeric encapsulants 表面改性,高分子包封材料 333
surface porosity, implants 表面多孔性,植入材料 34

surface preparation techniques, metals 表面制备技术,金属 85
surface primers, dentin, bonding 表面底涂层,牙质,粘接 298
surface silanization 表面硅烷化 323
surface tension 表面张力 318
-blood-material interactions 血液-材料相互作用 122
-polymer/ceramic composites 聚合物/陶瓷复合材料 220
surface treatments, intraocular lenses 表面处理,人工晶状体 423f
surgical implants, Ti 6Al 4V 外科植入体,Ti-6Al 4V 43
swellable polymer matrices, drug delivery systems 可溶胀聚合物基质,药物释放系统 332
swelling controlled hydrogel systems 溶胀控制的水凝胶系统 408
synthetic grafts 合成移植体 152
synthetic membranes 合成膜 138
systolic ejection volume(SEV) 心脏收缩的排出量(SEV) 120

T lymphocytes T 淋巴细胞 22
tartaric acid 酒石酸 237,242
Tecoflex Tecoflex
-matrix drug release devices 基质药物释放装置 402
-vascular grafts 血管移植体 156
teeth, replacement 牙、替代 262ff
Teflon 特氟隆 308,315
-vascular grafts 血管移植体 155
-membrane oxygenators see also: PTFE 膜式氧发生器,又见:PTFE 144
telemetry, implantable leads 遥测术,可植入导线 367
temporomandibular joint (TMJ)surgery 颌颞关节外科 272
tensile behavior, gelatinized collagen 抗张行为,明胶化胶原 190
tensile load bearing capacity, PMMA composites 张力负载承受能力,PMMA 复合材料 81
tensile strength 拉伸强度
-glass ionomer cements 玻璃离子粘固剂 294
-stainless steel implant materials 不锈钢植入材料 40
ternary phase diagram, cement-forming regions 三元相图,水泥形成区域 236
tertiary structure, collagen 四级结构,胶原 191
testicular prostheses, material 睾丸修复术,材料 142
testosterone, membrane diffusion 睾酮,膜扩散 387
tetrasilicic micaglass 四硅云母玻璃 434
textured materials, cementless total joint replacements 结构材料,非水泥型全关节替代 37
theophylline 茶碱
-matrix drug release devices 基质药物释放装置 399
-membrane diffusion 膜扩散 389
thermal behavior, glass ionomer cements 热行为,玻璃离子粘固剂 245
thermal expansion, polymer/ceramic composites 热膨胀,聚合物/陶瓷复合材料 231
thermal properties 热学特性
-dental ceramics 牙陶瓷 439

-polymethylmethacrylate 聚甲基异丁烯酸 73f
thermodynamics,polymerization 热力学,聚合作用 221
thermoplastic glass ionomer cements 热塑性玻璃离子粘固剂 240
thermoplastic polymers,total joint replacement 热塑性聚合物,全关节替代 93
thin-film precoating techniques 薄膜预涂技术 85
thioridazine,drug release 甲硫哒嗪,药物释放 405
thrombin 凝血酶 290
-bioactive materials 生物活性材料 116
thrombogenesis,complement system activation 凝血酶产生、复杂系统激活 116ff
thrombogenic phenomena 凝血酶原现象 116
thrombosis,vascular grafts 血栓形成,血管移植体 149
thymus,polymer encapsulation 胸腺,聚合物包囊 173
Ti-6Al-4V
-dental implants 牙植入体 265
-implant material 植入材料 43
-mechanical properties 机械特性 48ff
tibial components,polyethylene 胫骨组成,聚乙烯 90
tissue adhesives 组织粘附物 288ff
tissue atrophy 组织萎缩 4
tissue attachment,implants 组织附着,植入体 33
tissue plasminogen activator(tPA) 组织纤溶酶原激活物 125
tissue reactions,intraocular lenses 组织反应,人工晶状体 424
tissue regeneration,guided 组织再生,导向的 8
tissue remodeling 组织再成型 181
tissue response 组织反应
-dental implants 牙植入体 276
-inflammatory 炎症的 116
-sensor encapsulants 传感器包封材料 310
tissue response control 组织反应控制 25
tissue tolerance 组织耐受性
-cyanoacrylate glues α-氰基丙烯酸酯粘接剂 291
-medical adhesives 医用粘合剂 287
titanium 钛
-corrosion 腐蚀 15
-dental implants 牙植入体 265
-pacemakers 起搏器 167
-- encapsulations 包封 362
titanium base alloys 钛基合金
-bone response 骨反应 277
- total joint replacement 全关节替代 38,42f
tortuosity factor 弯曲因子 379
total artificial heart(TAH) 全人工心脏(TAH) 163
toughness,bio-inert ceramics 韧度,生物惰性陶瓷 63

toxicity	毒性
-drug delivery systems materials	药物释放系统材料　384
-polymer sensor encapsulants	聚合物传感器包封材料　310
transducer surface,anti-fouling modifications	传感器表面,抗阻塞改进　337
translucency,polymer/ceramic composites	半透明度,聚合物/陶瓷复合材料　232
transosteal implants	透骨性植入体　267
transverse strength,composite materials	横向强度,复合材料　97
triazin,total joint replacemant	三嗪,全关节替代　93
tricalcium phosphate(TCP),bone response	磷酸三钙(TCP),骨反应　280
triethylene glyco. dimethacrylate(TEGDMA)	三甘醇二甲基丙烯酸酯(TEGDMA)　217
triple helix,collagen	三股螺旋,胶原　182
trophic factors release tubes	营养因子释放导管　172
Tsai-Hill failure criteria	Tsai-Hill 失效标准　98
tubing,dialysis	管道,透析　135
Tubingen implant	Tubingen 植入体　264
tubular prostheses,fabrication	管状假体,组装　157
tumour resection,reconstruction	肿瘤切除,重建　272
turbostratic carbon,cardiovascular applications	turbostratic 碳,心血管应用　160
two-stage implants,dental	二步植入体,牙的　266f
UHMWPE(ultra high molecular weight polyethylene) implants	超高分子量聚乙烯植入体　87
Ultrathane	Ultrathane,393
urethanes see:polyurethanes	氨基甲酸乙酯,见:聚氨基甲酸乙酯
urinary tract reconstruction	泌尿道重建　7
urokinase	尿激酶　335
urological prostheses	泌尿科修复术　134ff,142
vacuum drying,glass ionomer cements	真空干燥,玻璃离子粘固剂　241
vaginal reconstruction,materials	阴道重建,材料　142
vascular grafts	血管移植体　148ff
vascular prostheses	血管修复术　113f
velour vascular graft material	毛皮血管移植材料　153
ventricular assist devices	心室辅助装置　162f
Vickers hardness,denta. ceramic materials	Vickers 硬度,牙陶瓷材料　436
Vinyl pyrrolidone,drug delivery systems	1-乙烯基-2-吡咯烷酮,药物释放系统　391
Vinyon-N,vascular grafts	N-维尼纶,血管移植体　153
viscoelastic compliance,polymer/ceramic composites	粘弹柔顺性,聚合物/陶瓷复合材料　228
viscoelastic properties,bone cements	粘弹特性,骨水泥　75
viscoelastis stability,polymer/ceramic composites	粘弹稳定性,聚合物/陶瓷复合材料　230
viscosity	粘度
-acrylic bone cements	丙烯酸骨水泥　73
-blood	血液　120

-glass ionomer cements 玻璃离子粘固剂 242
vision processes 观觉形成过程 418
Vitagraft,vascular grafts Vitagraft,血管移植体 155
vitreous carbon,implant material 玻璃碳,植入材料 59
viltammetry,cyclic,implantable electrodes 伏安测量法,循环的,可植入电极 352

water permeability,polymeric encapsulants 水渗透性,聚合物包封材料 325ff
wear 磨损
-alumina 铝 60
-debris 碎石 12
-metal implants 金属植入体 55f
-polyethylene 聚乙烯 88
-polymer/ceramic composites 聚合物/陶瓷复合材料 234
-resistance,tooth filling materials 抗性,牙填充材料 6
-sensor encapsulants 传感器包封材料 310
wettability 润湿性
-blood-material interfaces 血液-材料界面 123
-polymer/ceramic composites 聚合物/陶瓷复合材料 220
wetting, surface 润湿,表面 318ff
white spots,contact lens spoilation 白色斑,接触镜污损 422
Williams-Watts relaxation function Williams-Watts 弛豫作用 228
wound healing processes 创伤愈合过程 20
woven fiber reinforced composites 编织纤维增强复合材料 96
wrought Co-Cr alloys 锻造 Co-Cr 合金 42

xenografts 异种移植 113,161

yield strength,stainless steel implant materials 屈服强度,不锈钢植入材料 40
Young's equation 杨氏方程 320
Young's modulus 杨氏模量
-cortical bone 皮质骨 6
-dental ceramic materials 牙陶瓷材料 437

zeta potential ζ电位 122
zinc glass composites 锌玻璃复合材料 234
zirconia,total joint replacement material 锆,全关节替代材料 62